

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

**Soutenue publiquement le 23 octobre 2020
Par Mme Carole GUILLEZ**

Prévention du cancer de la peau

Membres du jury :

Président et directeur de thèse: Madame SIEPMANN Florence

Professeur de pharmacotechnie industrielle – Faculté de Pharmacie – Université de Lille

Assesseur: Madame MUSCHERT Susanne

Maître de Conférences des Universités en pharmacotechnie industrielle – Faculté de Pharmacie – Université de Lille

Membre extérieur : Madame LANGE Marina, Docteur en pharmacie



Faculté de Pharmacie
de Lille

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



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective :	Régis BORDET
Vice-présidente ressources :	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie

Année 2019-2020 (mise à jour 24 janvier 2020)

Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire

Année 2019-2020 (mise à jour 24 janvier 2020)

Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Année 2019-2020 (mise à jour 24 janvier 2020)

Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique

Année 2019-2020 (mise à jour 24 janvier 2020)

Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie

Année 2019-2020 (mise à jour 24 janvier 2020)

Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

Année 2019-2020 (mise à jour 24 janvier 2020)

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Année 2019-2020 (mise à jour 24 janvier 2020)

Faculté de Pharmacie 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 Madame Florence SIEPMANN,

Je remercie Madame SIEPMANN, Professeur des Universités, d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse et également de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de thèse. Je la remercie également pour le temps passé à m'aider dans la réalisation des différentes parties de ce travail.

A Madame Susanne MUSCHERT,

Je remercie Madame MUSCHERT, Maître de conférences, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

A Madame Marina LANGE,

Merci à Marina, Docteur en pharmacie, de m'accompagner dans cette aventure. Je la remercie également pour son soutien permanent et sa bienveillance.

A ma famille,

Merci également à mes parents, à mes grands parents, à Nicolas et à ma famille pour leur soutien et leurs encouragements tout au long de mes études. Merci à eux d'avoir cru en moi. Je les remercie également pour leur aide dans les vérifications finales de ma thèse.

A mes amis,

Et enfin, je voudrais remercier aussi mes amis du lycée (Margaux, Camille, Marine, Valentine, Mathilde.. etc) et de pharma, notamment Juliette, Marina et Héroïse pour leur présence, leur sens de l'écoute et du partage. Je salue également Marie, Julie, Joëlle, Cindy, Tasnim, Alex et bien d'autres..

A la pharmacie MONIER à Mortagne du Nord,

Je remercie Madame MONIER et son équipe de m'avoir accueillie et permis d'évoluer davantage dans le milieu officinal.

Merci à tous !

Table des matières

Partie 1: Présentation du cancer de la peau.....	21
I Epidémiologie du cancer de la peau.....	21
A) Prévalence et incidence.....	21
B) Mortalité.....	22
C) Les facteurs de risque.....	23
1) Les facteurs de risque constitutifs.....	23
a) Le phototype.....	23
b) L'association nævus et mélanome.....	24
c) Les antécédents familiaux et la génétique.....	25
2) Les facteurs de risque exogènes et comportementaux.....	27
a) Le soleil.....	27
b) Le facteur hormonal.....	28
c) L'âge.....	29
d) Les agents photosensibilisants.....	30
e) La iatrogénie médicamenteuse.....	37
f) Les autres facteurs de risque de développer un cancer de la peau.....	40
II Physiopathologie du cancer de la peau.....	41
A) Généralités sur le cancer de la peau.....	41
1) Vieillesse cutané.....	41
a) Héliodermie.....	41
b) La kératose actinique.....	41
2) Les carcinomes cutanés.....	42
a) Le carcinome basocellulaire.....	42
b) Le carcinome épidermoïde (CE).....	43
3) Le mélanome.....	44
B) Caractéristiques et physiologie de la peau.....	45
1) Physiologie de la peau.....	45
a) L'épiderme.....	45
b) Le derme.....	46
c) L'hypoderme.....	46
2) Caractéristiques anatomiques de la peau.....	47
a) Les nævus ou «grains de beauté».....	47
b) Les taches de rousseurs et éphélides.....	49
3) Mélanocytes et mélanogénèse.....	49
a) Mélanocytes.....	49
b) La mélanogénèse.....	49
c) Les mélanines.....	50
C) Causes et conséquences de formation des cancers de la peau.....	51
1) Le rôle des UV.....	51
a) Les différents types de radiations lumineuses.....	51
b) Les mécanismes d'action des UV sur la peau.....	53
2) Le processus de carcinogénèse.....	53
III Diagnostic du cancer de la peau.....	55
A) Méthode de diagnostic.....	55
1) L'examen clinique et la règle ABCDE.....	55
2) La dermoscopie.....	56
3) Histologie.....	56
B) Classification des cancers de la peau.....	57
1) Classification des carcinomes basocellulaires.....	57
a) Diagnostic positif et sous type clinique.....	57

b) Particularités histologiques.....	58
c) Evolution et pronostic.....	58
2) Classification des carcinomes épidermoïdes.....	59
a) Diagnostic positif et sous type clinique.....	59
b) Particularités histologiques.....	60
c) Evolution et pronostic.....	60
3) Classification des mélanomes.....	61
a) Diagnostic positif.....	61
b) Particularités histologiques.....	62
c) Evolution et pronostic.....	64
Partie 2: Stratégie de prévention et de dépistage des cancers de la peau.....	65
I Mécanismes de protection naturelle de la peau.....	65
A) Les annexes de la peau.....	65
B) La barrière cutanée.....	65
C) La barrière mélanique.....	65
D) Une protection anti radicalaire.....	66
E) Un système de réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN).....	67
F) Notion de phototype et de «patrimoine soleil individuel».....	67
II Prévention primaire.....	69
A) Lutter contre les effets néfastes du soleil par des gestes simples.....	69
1) Les effets bénéfiques du soleil.....	69
a) Réglage de l'horloge biologique et action anti dépressive.....	69
b) Synthèse de vitamine D.....	69
c) Pigmentation immédiate.....	69
d) Action calorique.....	70
2) Protection solaire externe.....	70
a) Période et durée d'exposition solaire.....	70
b) Une protection vestimentaire optimale.....	71
3) Protection solaire et produit de protection solaire (PPS).....	72
a) Règles générales d'utilisation des produits de protection solaire.....	72
b) Comment choisir un produit de protection solaire?.....	72
c) Place des filtres et écrans anti UV.....	74
d) Pistes de future photo-protection solaire?.....	78
III Prévention secondaire.....	79
A) Améliorer la stratégie de dépistage des cancers de la peau.....	79
1) Identifier les catégories de personnes à risque.....	79
2) Démarche et conseils à suivre.....	79
a) Quels sont les signes d'alerte?.....	79
b) Eduquer les patients à l'autosurveillance de leur peau.....	80
c) Que faire en cas de grain de beauté qui saigne?.....	81
d) Combattre les idées reçues.....	82
B) Démarche à adopter suite à l'apparition d'un coup de soleil.....	82
1) Qu'est ce qu'un coup de soleil?.....	82
2) Premier réflexe: refroidir.....	83
3) Utilisation et choix de cosmétiques adaptés.....	84
4) Les pansements utiles.....	85
5) Les antalgiques.....	85
6) L'homéopathie.....	86
7) Les huiles essentielles.....	86
C) Prise en charge des kératoses actiniques.....	87
IV Le rôle des professionnels de santé dans la stratégie de prévention et de	

dépistage des cancers de la peau.....	89
A) Le rôle du pharmacien.....	89
1) Mettre en garde face aux situations à risque.....	89
a) Limiter l'usage des cabines UV.....	89
b) Conseils sur les produits auto-bronzants.....	90
c) Conseils de préparation de la peau au soleil.....	92
d) Conduite à tenir en cas d'utilisation de médicaments photosensibilisants et/ ou carcinogènes.....	93
e) Dépigmentation et cancer cutané.....	93
f) Tatouage et cancer cutané.....	94
2) Stratégie nationale de prévention du cancer de la peau.....	95
a) Plan cancer.....	95
b) Les missions de santé publique du pharmacien.....	95
c) Semaine de dépistage.....	96
3) Le développement de nouveaux outils.....	96
a) La place de la télémédecine dans le dépistage.....	96
b) Le développement des applications smartphones.....	99
c) La place de l'intelligence artificielle dans la stratégie future de dépistage.....	99
B) Rôle des professionnels de santé et des associations.....	100
a) Le médecin généraliste.....	100
b) Les autres professionnels de santé.....	101
c) Les sites d'informations et associations.....	101

Liste des abréviations

ADN: acide désoxyribonucléique
AFSSAPPS: agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ANSES: agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation de l'environnement et du travail
ANSM: agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AMM: Autorisation de mise sur le marché
BTP: bâtiment et travaux publics
CBC: carcinome basocellulaire
CE: carcinome épidermoïde
CE: conformité européenne
CIRC: Centre International de Recherches sur le Cancer
cm: centimètre
CPTS: communautés professionnelles territoriales de santé
CSC: carcinome spinocellulaire
DEM: dose érythémateuse minimale
DHA: dihydroxyacétone
DMP: dossier médical partagé
FPS: facteur de protection solaire
GHT: Groupements Hospitaliers de Territoire
HAP: hydrocarbure aromatique polycyclique
HPST: Hôpital Patient Santé Territoire
HPV: papillomavirus humain
IL: interleukine
InCa: Institut national du cancer
IP: indice de protection solaire
IR: infrarouges
IRM: Imagerie par résonance magnétique
MTX: methotrexate
mm: millimètre
nm: nanomètre
NB: naevomatose basocellulaire
OMS: Organisation Mondiale de la Santé
PABA: acide para-aminobenzoïque
PCB: Poly Chloro Biphényle
PPD: Persistent Pigment Darkening » ou pigmentation persistante
PPS: produit de protection solaire
SPF: sun protection factor
TNF: tumor necrosis factor
TRP: tyrosinases related proteins
UPF: Ultraviolet Protection Factor
UV : ultraviolet
UVA: ultraviolet A
UVB: ultraviolet B
UVC: ultraviolet C
VIH: virus de l'immunodéficience acquise humaine
XP: xeroderma pigmentosum

Liste des figures

Figure 1: Diagramme illustrant la répartition des cancers de la peau.....	21
Figure 2: Naevi atypiques multiples.....	25
Figure 3: Altocumulus.....	27
Figure 4: Cirrus.....	27
Figure 5: Nævus congenital géant du dos avec nævi satellites.....	30
Figure 6: Lésion de kératose actinique sur le bras.....	42
Figure 7: Lésion de kératose actinique située sur le visage.....	42
Figure 8: Schéma d'un carcinome basocellulaire.....	43
Figure 9: Schéma d'un carcinome épidermoïde.....	44
Figure 10: Schéma d'un mélanome.....	44
Figure 11: Coupe transversale de peau.....	45
Figure 12: Tâches de rousseur sur un visage.....	49
Figure 13: Autre image illustrant des tâches de rousseur.....	49
Figure 14: Transfert de mélanine du mélanocyte au kératinocyte.....	50
Figure 15: Spectre solaire reçu à la surface de la terre.....	52
Figure 16: Caractéristiques visuelles d'un nævus malin: règle "ABCDE".....	55
Figure 17: Dermoscope.....	56
Figure 18: Naevus vu en dermoscopie.....	56
Figure 19: CBC sclérodermiforme.....	58
Figure 20: CBC superficiel.....	58
Figure 21: CBC nodulaire.....	58
Figure 22: Carcinome épidermoïde de la lèvre inférieure.....	60
Figure 23: carcinome épidermoïde ulcéro-végétant.....	60
Figure 24: Illustration de différents types de mélanome.....	63
Figure 25: Lésion pigmentée évolutive, hétérogène en couleur avec apparition récente d'un nodule ulcéré.....	80
Figure 26: Comparaison d'images normales et d'images suspectes d'être un mélanome selon la règle ABCDE.....	80
Figure 27: Synthèse de l'auto examen de la peau.....	81
Figure 28: Lésion de lentigo solaire.....	83
Figure 29: Lésion de kératose actinique.....	83
Figure 30: Cabine UV.....	89
Figure 31: Ulcération bourgeonnante liée à l'utilisation au long cours d'un dépigmentant.....	94
Figure 32: Lésions kératosiques multiples restreintes aux tracés rouge du tatouage.....	95

Liste des tableaux

Tableau 1: Classification des phototypes selon Fitzpatrick.....	24
Tableau 2: Comparaison des différences de caractéristiques entre phototoxicité et photoallergie.....	31
Tableau 3: Cas des immunosuppresseurs en prévention du rejet de greffe.....	37
Tableau 4: Cas des biothérapies.....	38
Tableau 5: Cas des autres traitements immunosuppresseurs.....	38
Tableau 6: Cas des médicaments cardiovasculaires.....	39
Tableau 7: Autre médicament suspecté d'être carcinogène.....	39
Tableau 8: Autres facteurs de risque de cancer de la peau.....	40
Tableau 9: Signes cliniques du vieillissement.....	41
Tableau 10: Différences entre naevus et mélanome.....	48
Tableau 11: Critères de choix d'un produit de protection solaire.....	73

Introduction

Les cancers de la peau font partie des cancers dont la majorité pourrait être évitée. En effet, c'est un vrai problème de santé publique pour lequel les pharmaciens ont un rôle majeur de prévention. Avec le temps, la proportion de personnes atteintes d'un cancer de la peau croît. Parmi les facteurs de risque responsable de cette pathologie on retrouve un facteur environnemental, le plus connu, qui est le soleil. Or, en améliorant davantage les techniques de prévention, on pourrait limiter la progression de cette pathologie au sein des populations.

Bien que le phototype et l'exposition aux rayons ultraviolets soient des facteurs principaux de photo-carcinogénèse, ils n'expliquent pas à eux seuls toutes les causes de cancer de la peau. Nous identifierons au cours de cette thèse d'autres facteurs de risque, tels que par exemple la génétique ou des agents photosensibilisants.

Au fil de mes recherches, j'ai découvert qu'il existait une multitude de types de cancers de la peau et des muqueuses. J'ai donc ciblé mes recherches sur trois cancers de la peau, les plus fréquents. Il s'agit du carcinome basocellulaire (CBC), du carcinome spinocellulaire ou épidermoïde et du mélanome. Les autres types de cancer de la peau ne représentent «que» 1% de la totalité des cancers de la peau. C'est pourquoi ils ne seront pas abordés.

Nous étudierons dans un premier temps l'épidémiologie et les facteurs de risque de cancer de la peau. Puis nous aborderons la physiologie de la peau dans ses grandes lignes ainsi que les mécanismes de photo-carcinogénèse et les méthodes de diagnostic. Et enfin, nous détaillerons les divers moyens de prévention de cette pathologie.

Parmi les moyens de prévention, nous aurons un aperçu du rôle des nouvelles technologies et de la e-santé en matière de prévention des cancers de la peau.

Partie 1: Présentation du cancer de la peau

I Epidémiologie du cancer de la peau

A) Prévalence et incidence

La peau est considérée comme l'organe humain ayant la plus grande surface. Elle a de nombreuses propriétés, notamment celle de barrière. Toutefois, elle reste vulnérable et peut développer un cancer. Les cancers de la peau représentent la majorité des cancers de l'homme. Le nombre de nouveaux cas a d'ailleurs triplé de 1980 à 2012 [1]. Cela est dû à l'allongement de la durée de vie et à l'évolution des habitudes comportementales, en particulier l'exposition aux UV naturels et artificiels de façon répétée. En effet, l'exposition aux rayons ultraviolets en est le premier facteur de risque clairement identifié. Mais il existe également d'autres facteurs de risque. Ceux-ci seront développés dans la suite de cette thèse.

En France, plus de 80 000 cas de cancers cutanés ont été recensés en 2018 [2]. Il existe deux grands types de cancers de la peau: les carcinomes et les mélanomes. Parmi les cancers de la peau, ce sont les carcinomes (90%) qui ont la plus grande incidence. Les carcinomes les plus fréquents sont les carcinomes basocellulaires (CBC) avec 70% de cas contre 20% de carcinomes épidermoïdes (CE) (figure 1). Les estimations de 2017 recensent plus de 30 CE pour 100 000 habitants, en France [3].

Toutefois il est difficile de trouver des données sur le nombre de cas de carcinomes en France car les registres sont peu complétés. Au niveau mondial, l'OMS recense 2 à 3 millions de cancers de la peau non mélanocytaires (tels que CBC et CE) tous les ans [2].

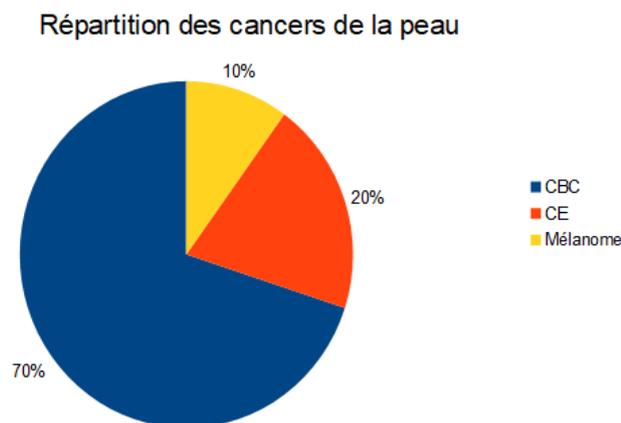


Figure 1: Diagramme illustrant la répartition des cancers de la peau [3]

Comme tous les cancers en général, il y a un temps de latence entre une exposition solaire intense et chronique, plus ou moins en lien avec d'autres facteurs de risque, et le développement d'un cancer de la peau. En général, ils se développent surtout après 50 ans, sur les zones découvertes du corps (visage, cou, épaules, avant-bras, jambes..).

En terme de gravité, vient d'abord le mélanome, puis le carcinome épidermoïde, et enfin le carcinome basocellulaire. Le mélanome, a tendance à engendrer plus de métastases que le carcinome basocellulaire. En effet, le carcinome basocellulaire est facilement guérissable dans la majorité des cas.

En France, le mélanome se situe au 9e rang des cancers tous sexes confondus. Son incidence est de 3 à 15 cas pour 100 000 personnes [4]. Le nombre de nouveaux cas de mélanome a eu tendance à augmenter entre 1980 et 2012 en France. On estime qu'il a touché 15 404 personnes et causés 1783 décès en 2017. [1]

L'incidence du mélanome est plus élevée chez la femme avant 65 ans puis la tendance s'inverse. Les chiffres de 2011 recensent 4680 nouveaux cas chez l'homme contre 5100 nouveaux cas chez la femme. A l'opposé, la mortalité est plus importante chez l'homme [4].

Au niveau mondial, l'Australie et la Nouvelle Zélande sont les pays où le taux d'incidence de cancer de la peau est le plus élevé. Pour la Nouvelle Zélande, on recense pour les hommes 35,1 cas pour 100 000 personnes et pour les femmes 32,8 cas pour 100 000 personnes sur la période de 2000 à 2002. A l'opposé, les taux les plus bas sont retrouvés en Asie et en Afrique. Ces différences s'expliquent par le fait que les personnes les plus touchées ont une peau claire, sont prédisposées génétiquement à avoir de nombreux naevus («grains de beauté») et sont exposées à des radiations solaires intenses et répétées, maximales sous les tropiques.

Au niveau européen, les taux d'incidence sont plus élevés au nord qu'au sud. Il existe une grande disparité dans les pays voisins. Ces disparités ne s'expliquent pas uniquement par l'exposition solaire et les variations génétiques. En effet, des facteurs économiques permettant de voyager dans des zones à plus forte exposition solaire peuvent jouer un rôle mais des registres de qualité très différents et la prise en compte de diagnostic de mélanome in situ sont aussi à prendre en cause. Les tendances favorables dans le nord pourraient s'expliquer par une détection plus précoce et une meilleure information du public quant aux risques liés à l'exposition solaire excessive. [5]

B) Mortalité

Concernant la mortalité, les carcinomes et notamment le carcinome basocellulaire est de meilleur pronostic que le mélanome. En effet, le mélanome est le cancer de la peau le plus agressif car il a une forte capacité à métastaser. C'est à dire à se propager à d'autres sites et à diffuser dans l'organisme. Toutefois, le mélanome reste de bon pronostic lorsqu'il est diagnostiqué précocement. En effet les stades localisés offrent une survie globale à 5 ans estimée entre 88 et 98% alors qu'elle était inférieure à 20% jusqu'alors dans ses formes métastatiques.

Le mélanome est resté orphelin de traitement efficace dans sa forme métastatique jusque dans les années 2000. De plus en plus de traitements voient le jour et permettent d'augmenter la durée de vie des patients.

Au vu du principal facteur de risque qu'est l'exposition aux rayonnements ultraviolets, une grande partie des cas de cancers de la peau seraient évitables. La limitation de ce phénomène, passe donc par des mesures de prévention dont les professionnels

de santé, notamment le pharmacien, sont les garants.

Selon l'étude EDIFICE [6], qui s'est intéressée aux comportements et aux connaissances des français vis à vis de l'exposition solaire excessive et du risque lié, on montre une amélioration des connaissances et des comportements, notamment vis à vis des enfants. C'est la raison pour laquelle les taux d'incidence et de mortalité diminuent sur la période des années 2000.

De même, les rayonnements ultraviolets émis par les cabines de bronzage ont été reconnus cancérogènes pour l'homme par le CIRC en 2009. [7] Le CIRC (Centre International de Recherches sur le Cancer) est une agence spécialisée de l'OMS chargée notamment d'évaluer le caractère cancérogène d'éléments ou des pratiques des êtres humains.

C) Les facteurs de risque

1) Les facteurs de risque constitutifs

a) Le phototype

Parmi les facteurs de risque intrinsèque de développer un cancer de la peau, on retrouve le phototype. Un phototype caractérise la couleur et la sensibilité de la peau face aux rayons du soleil. Plus simplement, il caractérise la capacité d'un individu à bronzer.

Le phototype d'un individu est établi selon la classification de Fitzpatrick (*cf tableau 1 ci dessous*). Les individus ayant un phototype I et II c'est à dire ayant une peau très claire et claire sont plus exposés au risque d'avoir des coups de soleil et de développer un cancer de la peau contrairement aux phototypes V et VI qui ont une peau foncée et qui bronze facilement.

De plus, le risque de développer un cancer de la peau est majoré par la survenue de nombreux coups de soleil dans l'enfance. [5]

Tableau 1: Classification des phototypes selon Fitzpatrick [8,9]

Phototype	Réaction au soleil	Type	Illustration
I	- Ne bronze pas - Attrape systématiquement des coups de soleil	- Peau très claire, taches de rousseur - Cheveux blonds ou roux	
II	- Bronze difficilement - Attrape souvent des coups de soleil	- Peau très claire - Cheveux blonds ou châains - Tâches de rousseurs apparaissent au soleil - Yeux clairs	
III	- A parfois des coups de soleil - Bronze progressivement	- Peau claire - Cheveux blonds ou châains	
IV	- Attrape peu de coups de soleil - Bronze bien	- Peau mâte - Cheveux châains ou bruns - Yeux foncés	
V	- A rarement des coups de soleil - Bronze facilement	- Peau foncée - Yeux foncés	
VI	- Peau foncée - N'a jamais de coups de soleil	- Peau noire	

b) L'association nævus et mélanome

Les grains de beauté sont appelés nævus mélanocytaire dans le langage scientifique. Les nævus font naturellement partis du phénotype des individus. Cependant chaque phénotype nævique est propre à chaque individu. En effet chaque individu dispose d'une capacité à générer des nævus en nombre, en taille et en aspect différents.

Certaines personnes développent un syndrome naevique, c'est à dire qu'elles ont une tendance à développer des nævus atypiques. Cela se caractérise par un grand nombre de nævus (plus de 50), de grandes tailles (plus de 6mm de diamètre), ayant des aspects atypiques (bords irréguliers, aspect inhomogène, brun clair, polychrome) et situés sur une peau non exposée au soleil mais il n'existe aucune définition formelle.

Il existe une corrélation entre l'existence de nævus atypique et l'augmentation du risque de mélanome. Ce risque augmente lorsqu'il y a un contexte familial de nævus atypique ou des antécédents personnels ou familiaux de mélanome. [5]

À l'échelon individuel, un grand nombre de nævus communs confère un risque relatif de 1,5 pour les patients ayant 16 à 40 nævus, un risque relatif de 7 pour les patients ayant 101 à 120 nævus et un risque relatif de 10 chez les patients ayant au moins 5 nævus atypiques. [10]

Attention toutefois à ne pas confondre des nævus cliniquement atypiques (*figure 2*) et des nævus histologiquement dysplasiques. En effet, les nævus dysplasiques ne sont pas des lésions précancéreuses. [5]



Figure 2: Nævi atypiques multiples [11]

2% des mélanomes de l'enfant et de l'adolescent se voient dans un contexte de syndrome des nævus atypiques familial. Ce syndrome est présent chez environ 5 % de la population générale. Il apparaît à partir de l'âge de 5-7 ans. Ces nævus sont considérés comme des facteurs de risque de mélanomes qui apparaissent à la puberté, ou juste avant, et sont similaires à ceux de l'adulte. [12]

Dans le développement des cancers de la peau, il y a également ici une notion de susceptibilité génétique et de prédisposition. Ce qui nous amène au facteur de risque suivant, qui est la génétique.

c) Les antécédents familiaux et la génétique

En cas d'antécédent familial de mélanome, le risque de développer un mélanome est alors doublé.

Les formes familiales [5] de mélanomes sont estimées à environ 10%. Cette fréquence a été estimée en prenant en compte la survenue dans une même famille d'au moins deux mélanomes sur trois générations. Ces cas familiaux sont liés à des gènes de fortes pénétrance (CDKN2A et CDK4) dont les mutations sont rares mais

confèrent un risque si élevé de mélanome que les porteurs développent des mélanomes multiples et/ou des formes familiales de mélanome.

Concernant les cas sporadiques de mélanome, il existe une prédisposition génétique multigénique associée à des facteurs environnementaux. En effet, les gènes impliqués entraînent un risque faible de développer un mélanome cependant si plusieurs mutations sont associées à plusieurs facteurs environnementaux (phototype, nævus atypique..), le risque individuel de développer un mélanome, dans une même famille, augmente.

- Les 2 gènes principaux à forte pénétrance responsables de formes familiales sont CDKN2A (ou p16) et CDK4.
- Les gènes de susceptibilité pouvant être impliqués dans les formes sporadiques sont par exemple: les variants de certains gènes impliqués dans la mélanogénèse (MC1R, ASIP, TYR..etc), le cycle cellulaire, la réparation d'ADN (ECR2..etc).

Remarque: la pénétrance est la probabilité d'être atteint par la maladie quand on a le génotype à risque. [13] Le génotype correspond au profil génétique d'un individu.

L'élévation du risque individuel n'est pas assez importante pour qu'il y ait agrégation de cas dans la même famille, le mélanome apparaît donc habituellement comme sporadique.

Le risque individuel peut néanmoins être très élevé si un sujet combine plusieurs variants à risque de ces gènes. Ces gènes peuvent de plus interférer avec les gènes majeurs responsables des cas familiaux. Ainsi, certains variants de MC1R modulent l'effet génétique de CDKN2A: la pénétrance des mutations de CDKN2A augmente de 50 à 84% chez les patients porteurs de certains variants MC1R et l'âge de survenue du mélanome est significativement réduit.

Toutefois, les connaissances de l'hérédité multigénique du mélanome ne sont pas suffisantes pour trier efficacement les sujets à haut risque dans la population générale. [5]

Voici une synthèse des facteurs de risque phénotypiques:

- Antécédents familiaux de mélanome
- Antécédents personnels de mélanome: augmentation du risque de développer un second mélanome de 5 à 8% si un individu a déjà eu un mélanome
- Sujet à peau claire, les yeux bleus, les cheveux de couleur claire, surtout si marqueurs roux avec éphélides multiples et des cheveux roux
- Nombre élevé de nævus (> 15 naevi)
- Nombre élevé de nævus de grande taille (> 5mm)
- Nombre élevé de nævus atypiques: si plus de 5 nævus atypiques, le risque est multiplié par 6 par rapport à un sujet n'en présentant aucun
- Syndrome des nævus atypiques
- Antécédents d'expositions solaires intenses et répétées avec coups de soleil

Plus les facteurs s'accumulent, plus le risque est élevé.

Le phénotype et la génétique d'un individu ne sont pas les seuls facteurs de risque possible. Nous allons aborder l'impact de l'environnement avec notamment les effets du soleil sur la peau.

2) Les facteurs de risque exogènes et comportementaux

a) Le soleil

Bien que l'exposition solaire n'explique pas à elle seule toutes les formes cliniques de cancer de la peau, elle n'en demeure pas moins un facteur important.

C'est un facteur de risque exogène clairement identifié puisque 70% des mélanomes seraient liés à une exposition passée excessive aux rayons UV. L'association synergique des UVA et UVB explique en partie cela. Nous détaillerons le mécanisme d'action des ultraviolets dans l'apparition des cancers de la peau, un peu plus tard, dans la partie concernant la carcinogénèse.

Nous pouvons d'ailleurs illustrer cela avec les habitants du Queensland en Australie. Ils détiennent le record mondial en terme d'incidence du mélanome où elle est 7 fois plus élevée qu'en Europe. Cela s'explique par l'association entre l'exposition aux rayons ultraviolets et le phototype (très clair) des habitants originaires des îles britanniques.

La répartition de l'incidence du mélanome est donc le reflet de l'association entre facteurs de risque exogènes et endogènes. [6]

L'exposition solaire pendant l'enfance est un facteur important dans le risque d'apparition de cancer de la peau. En effet, plus une exposition solaire a été commencé tôt et de manière intense, plus le risque de développer un cancer de la peau augmente.

La qualité du rayonnement solaire varie selon l'altitude (la quantité d'UVB est de 20% supérieure à 1500m, par rapport au bord de mer), la latitude, la saison, l'heure de la journée, l'hygrométrie et la pollution atmosphérique. Sous nos latitudes, le spectre est particulièrement riche en UVB entre 11h et 14h (heure solaire) et l'ensoleillement maximal en juin. La quantité d'UVA reçue est très largement supérieure, ainsi lors d'une exposition solaire sur une plage française, pendant une journée, on reçoit 100 fois plus d'UVA que d'UVB. [14]

De plus, les rayons du soleil n'arrivent pas uniquement de façon directe sur notre peau. Il faut également prendre en compte les radiations diffusées par le ciel. En effet, les altocumulus (*figure 3*) laisse passer peu d'UV contrairement aux cirrus (qui sont très fins) (*figure 4*) et qui peuvent être quasiment comparés à une situation où le ciel est clair.



Figure 3: Altocumulus [15]



Figure 4: Cirrus [16]

Il y a également les radiations réfléchies par le sol. [14] La réflexion par la neige atteint 82%, contre 17% pour le sable, 5% pour l'eau, et 3% pour l'herbe. Il faut donc prendre en compte ces différentes radiations pour se protéger au mieux du soleil.

Par exemple, on comprend ainsi qu'une protection uniquement avec un parasol sur la plage n'est pas suffisante car les rayons réfléchis du soleil sur le sable arriveront directement sur notre peau sans passer à travers le parasol.

b) Le facteur hormonal

Cas de la femme enceinte: la grossesse serait-elle un facteur de risque ou un facteur protecteur face au cancer de la peau?

L'incidence du mélanome au cours de la gestation fluctue selon la littérature [17] entre 2,8 et 8,5 pour 100 000 femmes enceintes. Le mélanome est une des tumeurs les plus fréquemment diagnostiquées au cours de la grossesse. Cela peut s'expliquer par différents facteurs tels que:

- l'augmentation de l'incidence annuelle des mélanomes en général.
- la tendance à concevoir des enfants à un âge plus avancé, combiné à,
- l'incidence du mélanome qui double avec chaque décennie lors de la période de fertilité (5% à 20-29 ans, 11% à 30-39 ans, 19% à 40-49 ans).

Remarque: dans le cas de mélanome gravidique, le fœtus lui-même semble être relativement bien protégé. La dissémination par voie sanguine peut atteindre l'espace intervillitaire du placenta. Toutefois cet événement reste extrêmement rare.

Pendant la grossesse il existe des changements de pigmentation. Cela est dû à la mélanine produite par les mélanocytes. Ces mélanocytes sont soit dispersés diffusément dans la peau, soit regroupés dans des nævi. Ces 2 types de mélanocytes sont stimulés par l'exposition au soleil, mais ils réagissent différemment aux hormones. En effet, les taux d'hormones élevés pendant la grossesse ou l'hormonothérapie exogène peut entraîner une hyperpigmentation dans certaines régions du corps, notamment le visage, les aréoles, les zones axillaires et génitales. Au contraire, les mélanocytes regroupés dans les nævi ne semblent pas être influencés par les hormones.

Concernant les femmes enceintes ayant un syndrome des nævi dysplasiques, caractérisés par la présence de nævi atypiques particulièrement évolutifs. Ces femmes ont 3,9 fois plus d'altérations cliniques et 2 fois plus d'altérations histologiques que des femmes enceintes dépourvues de ce syndrome.

En conclusion, du fait des variations hormonales et de l'immunodépression rencontrées au cours de la grossesse (et notamment la période juste après l'accouchement), celle-ci constitue un facteur de risque de développer un cancer de la peau et/ou peut être un facteur aggravant vis à vis du pronostic si un cancer de la peau est en cours de développement.

De multiples études ont été réalisées chez des femmes ayant un mélanome localisé et diagnostiqué pendant la grossesse. Ces études n'ont pas montré d'incidence sur la survie. Les recommandations en cas de désir de grossesse sont donc d'évaluer le taux de survie chez la mère. S'il s'agit d'un mélanome de faible épaisseur, il n'y a aucune raison de retarder la grossesse. Dans le cas contraire, avec un mélanome à haut risque de récurrence, il est recommandé d'attendre 2 à 3 ans avant de débuter une grossesse (délai pendant lequel les récurrences surviennent fréquemment). Mais, il n'y

a pas de lien encore clairement établi entre grossesse et mélanome. [18]

Toutefois, devant toute suspicion de cancer de la peau au cours de la grossesse, il est nécessaire de réaliser une biopsie et d'enlever toute lésions suspecte sans attendre la fin de la grossesse.

Cas de la contraception œstroprogestative:

Les résultats des études [19] analysant le rôle d'une contraception œstroprogestative, notamment liés aux œstrogènes dans le développement d'un mélanome cutané ne sont pas encore clairement établies.

Plusieurs éléments font suspecter un rôle potentiellement néfaste des œstroprogestatifs:

- incidence supérieure chez les femmes en âge de procréer en comparaison aux hommes de même âge
- effet stimulateur des oestrogènes sur la mélanogénèse
- modification de la pigmentation et des mélanocytes au cours de la grossesse

Tandis que des études cas témoins réalisés dans les années 1970 et 1980 laissaient supposer un effet délétère, il semblerait que des études plus récentes laissent penser le contraire. Aucun effet de la durée d'utilisation des œstroprogestatifs, de l'âge à la première utilisation, de la durée depuis la dernière utilisation n'a été mis en évidence sur le risque de mélanome cutané. En conclusion, les données de la littérature sont plutôt rassurantes quant au risque de développer un mélanome cutané lié à l'utilisation des œstroprogestatifs.

Concernant l'utilisation de contraceptifs œstroprogestatifs après un mélanome, les données de littérature sur le risque de récurrence et/ou le taux de survie sont inexistantes.

c) L'âge

Avec l'allongement de la durée de vie, l'incidence des cancers cutanés augmente au fil du temps. La plupart du temps, les carcinomes surviennent après l'âge de 50 ans tandis que les mélanomes surviennent après l'âge de 60 ans (61 ans pour les femmes et 64 ans pour les hommes). [6]

Le mélanome est très rare chez l'enfant. Il survient le plus souvent chez de grands enfants et des adolescents ayant des facteurs de risque [12] (xeroderma pigmentosum, immunodépression, syndrome du naevus atypique..).

Il peut se développer précocement dans la vie au sein d'un nævus congénital géant (*figure 5*) surtout s'il est de topographie axiale et postérieure. Mais cela reste exceptionnel.



Figure 5: Nævus congénital géant du dos avec nævi satellites [20]

Dans les cas de petits nævus congénitaux [12], le risque de transformation est très faible, superposable au risque de transformation de tout nævus acquis, et cette transformation n'apparaît que tardivement, à l'âge adulte avec deux pics de fréquence, 20-30 ans et 50-60 ans. Elle se fait alors sur le mode conventionnel, superficiel.

Chez l'enfant pré pubère sans aucun de ces facteurs prédisposant le mélanome est d'une extrême rareté et son diagnostic est excessivement difficile car il est histologiquement très proche d'une tumeur de Spitz (type rare de nævus mélanocytaire bénin).

Par définition, le terme mélanome désigne une prolifération mélanocytaire maligne, par opposition au terme nævus qui désigne une prolifération mélanocytaire bénigne.

d) Les agents photosensibilisants

La photosensibilisation se définit par une augmentation de la sensibilité de la peau aux rayonnements solaires, notamment aux ultraviolets. Cela est souvent due à un chromophore tel qu'une substance chimique ou médicamenteuse et se traduit par une éruption cutanée. [21]

Il existe des chromophores naturels [22] présents dans l'organisme (ADN, mélanine, kératine..) et des chromophores anormaux (exemple: kétoprofène) qui entraînent des réactions de photosensibilisation suite à une exposition aux UV.

Le soleil émet trois types de rayonnements UV [23]. Ces différents types de rayonnements n'ont pas tous la même capacité de pénétration dans les couches de la peau :

- UVA: ils atteignent le derme et ont la capacité de traverser le verre.
- UVB: ils sont absorbés par l'épiderme et sont arrêtés par le verre.
- UVC: ils n'atteignent pas la peau car ils sont arrêtés par la couche d'ozone stratosphérique.

Ainsi, seuls les UVA et les UVB sont impliqués dans la photosensibilisation.

Le mécanisme de photosensibilisation se fait via l'absorption de photons par les chromophores présents dans l'organisme, ce qui provoque le passage des atomes à

un état excité instable au niveau moléculaire. Le retour à la normale, c'est à dire la désactivation des états excités, est permis grâce à différents modes d'action notamment grâce à la formation d'espèces réactives de l'oxygène.

Les UVB ont une action directe sur l'ADN (risque de mutation) tandis que les UVA [22] ayant la capacité d'atteindre le derme et donc d'interagir avec les protéines du derme sont beaucoup plus impliqués dans les réactions de photosensibilité. Les UVA sont également responsable de photocarcinogénèse et de mutagénèse.

Trois étapes sont nécessaires pour qu'une telle réaction [14] se déclenche:

- le photosensibilisant doit atteindre les cellules viables de la peau
- la lumière de la longueur d'onde appropriée doit pénétrer dans la peau suffisamment profondément pour rencontrer le photosensibilisant
- les photons lumineux doivent enfin être absorbés par le photosensibilisant

Ce phénomène de photosensibilisation [23] peut se manifester par 2 types de réactions: soit une phototoxicité soit une photoallergie. Ces réactions sont synthétisées dans le tableau ci dessous.

Tableau 2: Comparaison des différences de caractéristiques entre phototoxicité et photoallergie [23]

	Phototoxicité	Photoallergie
Origine	Physico-chimique	Immunologique
Prédisposition	Non	Oui
Signes cliniques	Erythème douloureux type "coup de soleil"	Plusieurs formes : eczéma, urticaire,...
Délai d'apparition	Minutes ou heures	24 heures ou plus
Dose-dépendante	Oui	Non
Zones concernées	Zones exposées	Zones exposées + non exposées possible
Délai de régression	Quelques jours	Plusieurs semaines

La survenue de réactions de photosensibilisation est un facteur additionnel augmentant le risque de développer ultérieurement un cancer cutané.

En effet, les agents photosensibilisants peuvent être capable d'augmenter la sensibilité de la peau aux UV et donc d'augmenter sa vulnérabilité face aux UV.

Selon certaines expériences [24], il existe des agents photosensibilisants qui jouent le rôle de «promoteur» et augmentent ainsi le pouvoir cancérogène des UV. De plus, les rayons UV peuvent également agir comme promoteur. C'est notamment le cas, par exemple, avec le goudron de houille, pour lequel les UV augmentent le pouvoir cancérigène.

Il revient au pharmacien, lors de la dispensation de médicaments photosensibilisants de mettre en garde le patient quant aux effets délétères du soleil sur la peau. Les mesures de prévention seront abordées dans la deuxième partie de cette thèse.

Voici une liste d'agents potentiellement photosensibilisants (Pharmacovigilance Ile de France, 2011) [23]:

PHOTOSENSIBILISANTS DE CONTACT

Antiseptiques topiques

Salicylanilides
Hexachlorophène
Bithionol
Chlorhexidine
Triclosan
Clioquinol

Médicaments topiques

Phénothiazines
Diphenhydramine hydrochloride
Sulfamides
Anti-inflammatoires non stéroïdiens : oxicams, arylcarboxyliques (kétoprofène), diclofénac
Aciclovir
Psoralènes
Trétinoïne
Thiocolchicozide
Thiobendazol

Fongicides

. Mancozèbe
. Daconil
. Fentichlor

Pesticides

. Folpet

Additif alimentaire (animal)

. Olaquinox

Végétaux

. Frullania
. Composées (ou Asteracées)
. Lichens

. Furocoumarines

Cosmétiques

. Musk ambret
. Psoralènes
. Baume du Pérou
. 6-méthyl-coumarine

Filtres solaires

Benzophénones
. oxybenzone
. mexenone
. sulisobenzone
Cinnamates
Para-aminobenzoïque (acide) = PABA
Dérivés du camphre
Octyl triazone
Octocrylène

Goudrons

Métaux (Cr,CO,Ni) Platine ?

Signalés dans CSST (5)

Acrylates
Acrylonitrile
Aldéhyde cinnamique
Anhydride phtalique
Aniline : Bois exotique
Bisphénol A
Carène (delta 3)
Chloroacétamide
Chlorocrésol (p-)
Disulfirame
Ethylènediamine
Formaldéhyde
Frullania
Fumarate (diméthyl)
Glutaraldéhyde
Glyoxal
Hydralazine
Hydroquinone
Isocyanates
Latex
Manèbe
Mercaptobenzothiazoles
Persulfate d'ammonium
Phtalates
Phénylènediamine (p-)
Thiourées
Thiurams
Trinitrine
Trinitrotoluène
Zinèbe
Chrome, cobalt, platine, nickel, palladium
Constituants des parfums (ex : isoeugénol)
Térébenthine
Thioglycolates (ammonium, glycéryle)

PHOTOSENSIBILISANTS SYSTEMIQUES

1. ANTIPSYCHOTIQUES

chlorpromazine	trifluopérazine	prométhazine
cyamémazine	prochlorpérazine	perphénazine
promazine	thioridazine	fluphénazine
halopéridol	thiothixène	triflupromazine
trifluopérazine		

2. ANXIOLYTIQUES

alprazolam	clorazépate dipotassique	chlordiazépoxide
------------	--------------------------	------------------

3. ANTIDEPRESSEURS

amitriptyline	trimipramine	dosulépine
fluoxétine	paroxétine	nortriptyline
protriptyline	désipramine	fluvoxamine
amoxapine	imipramine	doxépine
clomipramine	sertraline	citalopram

4.	ANTI-EPILEPTIQUES carbamazépine phénobarbital	lamotrigine clobazam	oxcarbamazépine
5.	DIURETIQUES hydrochlorothiazide indapamide benzthiazide méthyclothiazide acide étacrynique acétazolamide chlorthalidone	furosémide bumétanide cyclothiazide trichlorméthiazide triamtérène métolazone	chlorothiazide bendrofluméthiazide hydrofluméthiazide amiloride spironolactone quinéthazone
6.	ANTI-INFLAMMATOIRES NON STERODIENS (AINS) naproxène piroxicam ténoxiam nabumétone indométhacine valdécoxib	kétoprofène diflunisal diclofénac sulindac ibuprofène	acide tiaprofénique méloxicam acide ménéamique phénylbutazone célécoxib
7.	ANTIBIOTIQUES déméclocycline sulfaméthoxazole énoxacine norfloxacine doxycycline triméthoprime gentamicine nitrofurantoïne péfloxacin	acide nalidixique sulfasalazine loméfloxacin oxytétracycline méthacycline isoniazide clofazimine ceftazidime fluméquine	acide pipémidique ciprofloxacine ofloxacine tétracycline minocycline sulfaméthizol griséofulvine sparfloxacine rosoxacine
8.	ANTIFONGIQUES kétoconazole	itraconazole	voriconazole
9.	ANTIPALUDEENS chloroquine pyriméthamine	hydroxychloroquine méfloquine	quinine
10.	ANTICANCEREUX fluorouracile (5Fu) actinomycine flutamide taxanes imatinib	vinblastine dacarbazine doxorubicine cétuximab	bléomycine procarbazine méthotrexate erlotinib
11.	HYPOLIPEMIANTS gemfibrozil fénofibrate fluvastatine	clofibrate pravastatine simvastatine	bézafibrate atorvastatine

12.	HYPOGLYCEMIANTS glibenclamide chlorpropamide	tolbutamine glimépiride	glipizide
13.	ANTI-HISTAMINIQUES cyproheptadine triprolidine	diphenhydramine	bromphéniramine
14.	INHIBITEURS CALCICIQUES diltiazem	amlodipine	nifédipine
15.	BETABLOQUANTS propranolol	aténolol	
16.	INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION (IEC) fosinopril quinapril	énalapril ramipril	captopril
17.	ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II (sartans) valsartan		
18.	ANTI-HYPERTENSEURS CENTRAUX ET VASODILATEURS méthildopa	rilménidine	dihydralazine
19.	ANTI-ARYTHMIQUES amiodarone	hydroquinidine	disopyramide
20.	ANTI-ULCEREUX : oméprazole lanzoprazole	INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS (IPP) ésoméprazole rabéprazole	pantoprazole
	ANTI-ULCEREUX : ranitidine	ANTISECRETOIRES GASTRIQUES (anti H2)	
21.	CONTRACEPTIFS (oraux et transdermiques)		
22.	MEDICAMENTS A USAGE DERMATOLOGIQUE isotrétinoïne	méthoxy-psoralènes (MOP)	
23.	AUTRES mésalazine (5ASA) hématoporphyrine ribavirine tiotropium	azathioprine pyridoxine (vitamine B6) sels d'or herbe de St Jean (hypericum perforatum)	efavirenz interféron alfa saquinavir

e) La iatrogénie médicamenteuse

La iatrogénie médicamenteuse est le fait pour un patient prenant un médicament de rencontrer un effet indésirable lié à la prise de ce médicament. En effet, certains médicaments tels que certains immunosuppresseurs ou biothérapie peuvent être impliqués dans l'apparition de cancer de la peau. Ce risque est souvent dose et temps dépendant.

Le système immunitaire joue un rôle important dans la protection face aux agressions cutanées (rôle antitumoral). Une baisse quantitative ou qualitative de ces cellules participe au développement de cellules cancéreuses. La diminution du nombre de lymphocytes TCD4 est d'ailleurs observée chez la plupart des patients atteints de carcinomes cutanés.

Les principaux médicaments responsables ou suspectés d'entraîner un cancer de la peau sont listés ci dessous. Pour faciliter la lecture, j'ai choisi de présenter ces données sous forme de tableau par catégories de médicaments.

Tableau 3: Cas des immunosuppresseurs en prévention du rejet de greffe [25]

Médicaments	Explications
Inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine, tacrolimus – anti IL2)	<ul style="list-style-type: none"> - Incidence des carcinomes estimées entre 1% et 10%, et celle des mélanomes à moins de 1% - Dose et temps dépendant - L'exposition au soleil de façon prolongée sans protection est fortement déconseillée pour notamment les patients traités pour un psoriasis ou une dermatite atopique de façon concomitante à une irradiation UV-B ou une puvathérapie.
Azathioprine (dérivé nitroimidazole de la 6-mercaptopurine)	<ul style="list-style-type: none"> - Incidence de cancers de la peau supposée à moins de 1% - L'incidence des carcinomes spinocellulaires semble être supérieure - Médicament photosensibilisant provoquant la production de dérivés réactifs de l'oxygène - Aucune association significative avec le développement de carcinome basocellulaire ou d'autres cancers cutanés
Mycophénolate (anti-métabolite)	<ul style="list-style-type: none"> - Incidence de carcinomes cutanés: 1,6 à 4,2% - L'acide mycophénolique a un risque inférieur de carcinome spinocellulaire à celui de l'azathioprine
Inhibiteur de mTOR (sirolimus et évérolimus)	<ul style="list-style-type: none"> - Provoque des cancers cutanés - Incidence de survenue de CBC avec le sirolimus: 3 à 20% (chez transplantés rénaux dans les essais cliniques) - Incidence des mélanomes malins et des CSC: environ 3% - Toutefois, dans la phase post AMM (sirolimus): < 3% pour la totalité des tumeurs cutanées. Les inhibiteurs de mTOR réduiraient le risque de cancer de la peau, notamment de CSC, par rapport aux anti-calcineurines.
Methotrexate (MTX)	<ul style="list-style-type: none"> - Peu d'étude, toutefois le risque de cancer cutané ne semble exister que lorsque le MTX est associé à un anti-TNFalpha.
Glucocorticoïdes	<ul style="list-style-type: none"> - Il y aurait une augmentation du risque d'apparition de cancer cutané à forte posologie immunosuppressive (supérieure ou égale à 2mg/Kg/j d'équivalent prednisone) et sur une durée prolongée (> 14j).

Tableau 4: Cas des biothérapies [25]

Médicaments	Explications
Anti-TNF alpha (anti tumor necrosis factor alpha)	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic de mélanomes: < 1% des cas. - Causes possible: composante immunodépressive des anticorps; inhibition du TNF alpha qui joue un rôle protecteur (anti néoplasique) au niveau cutané.. - Le risque de mélanome est doublé par rapport aux autres cancers cutanés. - Toutefois, de nombreuses études contradictoires ne permettent pas de conclure quant à l'augmentation de la survenue de cancer cutané.
Abatacept	<ul style="list-style-type: none"> - Cas de cancers cutanés non mélanomes ont été fréquemment rapportés dans les essais cliniques - En post AMM: l'incidence globale des cancers est estimée à 1,3% soit: CBC 1%, papillomes cutanés 1%, CSC et mélanomes < 1%. - Données plutôt rassurantes et incidence relativement faible.
Anakinra (anti IL1)	<ul style="list-style-type: none"> - Dans les essais cliniques: < 1% de mélanomes - Une étude a montré une incidence supérieure de mélanomes par rapport à celle attendue dans la population générale. - Toutefois ces résultats doivent être confirmés.
Ustékinumab (anti IL-12 et IL-23)	<ul style="list-style-type: none"> - CSC dans 2% des cas. - Favoriserait le développement de carcinomes cutanés chez les individus ayant d'autres facteurs de risque de cancer cutané.

Tableau 5: Cas des autres traitements immunosuppresseurs [25]

Médicaments	Explications
Anti-BRAF (Vémurafénib, dabrafénib et sorafénib)	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisé pour traiter les patients atteints d'un mélanome avec une protéine BRAF mutée. Permet de ralentir la progression du mélanome. - 15 à 45% des patients développent des CSC ou des kératoacanthomes (tumeurs bénignes non cancéreuses)
Inhibiteur de MEK (cobimétinib - dabrafénib)	<ul style="list-style-type: none"> - Le cobimétinib, indiqué en association au vémurafénib, est photosensibilisant. - Cette association peut provoquer des CBC (4,5% des cas), des kératoacanthomes et des CSC, avec un délai médian d'apparition de 4 mois. - Des mélanomes malins (0,8%) apparaissent généralement après 9 à 12 mois de traitement. - L'incidence est moindre que lors d'utilisation d'un anti-BRAF seul. - Le tramétinib est souvent prescrit avec le dabrafénib. Cette association entraîne des CSC et des kératoacanthomes (1 à 3,2%), de CBC (3,3%) et des mélanomes (< 1%). L'incidence est moindre qu'avec le dabrafénib seul.
Tofacitinib (inhibiteur puissant et sélectif des JAK)	<ul style="list-style-type: none"> - Incidence des cancers cutanés non mélanomes n'est pas documentée mais semble faible. (JAK: Janus Kinase)

Vedolizumab	- Immunosuppresseur biologique de l'intestin - Incidence des CBC faible (essais cliniques)
Bélatacept	- Immunosuppresseur qui inhibe l'activation des lymphocytes T en bloquant la costimulation médiée par le CD28. - Risque accru de tumeurs malignes, dont fréquemment des CSC et CBC. - Incidence globale des cancers cutanés: 1,5 à 4%
Bélimumab	- Immunoglobuline G1 λ spécifique de la protéine BlyS (protéine soluble humaine activant les lymphocytes B, également appelée BAFF ou TNFSF13B). - Inhibe la survie des lymphocytes B (auto réactifs notamment) et diminue leur différenciation en plasmocytes producteurs d'immunoglobulines. - Cancers cutanés non mélanomes: 0,2 à 0,4% des cas.

Tableau 6: Cas des médicaments cardiovasculaires [25]

Médicaments	Explications
Hydrochlorothiazide (HTZ)	- Diurétique thiazidique – anti-hypertenseur - Photosensibilisant → quelques cas de cancers des lèvres - Risque de cancer cutané non mélanome à type de CBC et CSC si forte exposition (50 000mg en dose cumulée). Effet dose dépendant. - En France, l'HTZ est souvent utilisé en association donc à dose moindre. Cependant, tout patient prenant ce médicament doit: * vérifier régulièrement l'état de sa peau afin de détecter toute nouvelle lésion existante * faire examiner les lésions cutanées suspectes par son médecin * limiter l'exposition au soleil et aux rayons UV et avoir une protection adéquate en cas d'exposition solaire pour réduire les risques de cancers de la peau
Amiodarone	- Antiarythmique de classe III - Rarement (< 1% des cas) responsable de néoplasies malignes et carcinomes cutanés.

Tableau 7: Autre médicament suspecté d'être carcinogène [25]

Médicaments	Explications
Voriconazole	- Antifongique triazolé - Photosensibilisant - Risque de développer un CSC lors de traitement au long cours (délai médian de 36 à 46 mois) chez les patients immunodéprimés pour des doses de 200mg 2 fois par jour. - Incidence chez receveur de transplantation pulmonaire estimée à 3,1% - Des cas de mélanomes (< 1%) ont été rapportés après la même durée de traitement.

Par conséquent, les patients prenant ces traitements à risque doivent donc bénéficier d'un suivi dermatologique régulier associé à une autosurveillance. Ils doivent

également se protéger efficacement contre les rayonnements ultraviolets, notamment ceux du soleil.

f) Les autres facteurs de risque de développer un cancer de la peau

Il existe également d'autres facteurs de risque susceptible d'entraîner un cancer de la peau. Pour des raisons de simplicité, j'ai choisi de résumer ces facteurs dans un tableau.

Tableau 8: Autres facteurs de risque de cancer de la peau [8,12]

Facteurs de risque	Explications
Affections génétiques	- Xeroderma pigmentosum (anomalie des gènes de réparation de l'ADN). Le risque de mélanome est multiplié par 2 000. Leur apparition se situe généralement durant l'adolescence. Ils siègent surtout au niveau des zones photo-exposées. [5], [8]
	- Epidermodysplasie verruciforme (rôle de certains HPV)
	- Naevomatose basocellulaire (syndrome de Gorlin, anomalie d'un gène du développement: PATCH)
Immunosuppression acquise	Infection VIH
	Iatrogène : transplantation d'organes
Infections	Papillomavirus humain (HPV) (surtout responsable de cancers des muqueuses génitales)
Radiations ionisantes	Radiodermite chronique
Dermatoses inflammatoires	Lupus cutané
Plaies chroniques	Ulcère de jambe, cicatrice de brûlure
Exposition à des carcinogènes chimiques	Arsenic, goudrons, tabac, hydrocarbures halogénés

II Physiopathologie du cancer de la peau

A) Généralités sur le cancer de la peau

1) Vieillesse cutané

a) Héliodermie

Le vieillissement cutané solaire ou héliodermie [8] est un phénomène de vieillissement de la peau dû à une exposition répétée et intense aux rayons ultraviolets du soleil.

Ce vieillissement cutané augmente le risque de développer un cancer cutané. Les signes cliniques associés au vieillissement sont résumés dans le tableau ci dessous.

Les mécanismes d'apparition de l'héliodermie repose sur l'association:

- d'une susceptibilité génétique: le phototype
- et d'une accumulation de dommages cellulaires (effet cumulatif des radiations UV entraînant la formation d'espèces réactives de l'oxygène toxiques pour les cellules et d'anomalies de l'ADN)

Tableau 9: Signes cliniques du vieillissement [8]

Types de vieillissement	Signes cliniques
Perte de l'élasticité et anomalies épidermiques	Sécheresse cutanée (xérose) Rides, atrophie cutanée Peau rugueuse, jaunâtre (front, nuque) Cicatrices stellaires (avant-bras)
Signes vasculaires	Angiomes séniles (tronc) Télangiectasies (visage) Purpura sénile de Bateman (avant-bras)
Signes pigmentaires	Éphélides/ lentigos (partie supérieure du tronc) Lentigo (visage) Dépigmentation (jambes et avant-bras)
Proliférations cutanées	Kératoses actiniques (zones photo-exposées, visage et mains +++) Kératoses séborrhéiques (tronc)

Les sujets prédisposés à l'héliodermie sont particulièrement exposés aux cancers cutanés, d'où l'importance d'une limitation de l'exposition aux rayons ultraviolets dès l'enfance.

b) La kératose actinique

Les carcinomes basocellulaires se développent, en général, sur peau saine et se développent petit à petit contrairement aux carcinomes épidermoïdes qui se développent le plus souvent sur des lésions précancéreuses dont notamment sur des lésions de kératose solaire.



Figure 6: Lésion de kératose actinique sur le bras [26]



Figure 7: Lésion de kératose actinique située sur le visage [3]

La kératose solaire est aussi appelée kératose actinique (*figure 6 et 7*). Cela correspond à une lésion qui, en général, se palpe mais ne se voit pas. Elle est souvent localisée dans une zone découverte de la peau, où cette dernière va s'épaissir, devenir un peu granuleuse, légèrement rosée ou pigmentée. Et si on laisse évoluer, il se forme des squames ou des croûtes et parfois même une véritable corne.

Heureusement, toutes les lésions de kératose solaire ne se transforment pas en carcinome spinocellulaire, mais une grande partie de carcinomes spinocellulaires survient sur des kératoses solaires. Il faut donc se méfier de ce type de lésions et les traiter rapidement pour prévenir le risque de cancérisation.

2) Les carcinomes cutanés

Parmi les cancers de la peau et notamment de l'épiderme [25], les plus fréquents sont les carcinomes, dont notamment le carcinome basocellulaire et le carcinome spinocellulaire.

Ces carcinomes se développent à partir des cellules de l'épiderme, c'est à dire les kératinocytes. Ils sont classés dans la catégories des tumeurs non mélaniques par opposition aux tumeurs mélaniques qui désignent principalement les mélanomes.

a) Le carcinome basocellulaire

Les carcinomes basocellulaires (CBC) sont les plus fréquents des cancers de la peau. Ce sont des tumeurs d'évolution lentes, essentiellement locales qui ne métastasent jamais sauf si on les laisse évoluer longtemps sans traitement. Mais de nos jours, ce type d'évolution est très rare.

Les carcinomes basocellulaires sont diagnostiqués à partir de 50 ans.

Ceux ci doivent leur nom à la couche la plus profonde de l'épiderme c'est-à-dire la couche basale car c'est là qu'ils s'y développent.

Le schéma ci dessous illustre le lieu de développement d'un carcinome basocellulaire (figure 8).

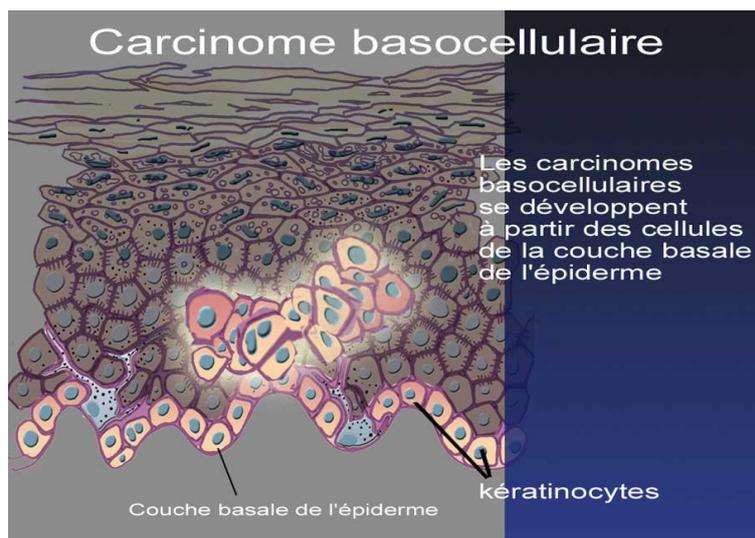


Figure 8: Schéma d'un carcinome basocellulaire [25]

Ils se développent surtout chez des patients ayant eu des expositions solaires excessives, brutales et répétées, sur une peau non préparée et plutôt dans l'enfance. Il peut s'agir de personnes qui ont des activités de loisirs ou qui voyagent dans des pays à fort ensoleillement et qui se trouvent en situation d'attraper des coups de soleil.

b) Le carcinome épidermoïde (CE)

Le carcinome épidermoïde est aussi appelé carcinome spinocellulaire. Il est d'évolution agressive et peut métastaser dans les ganglions ou dans les organes à distance (notamment les poumons) dans 2 à 5% des cas lorsqu'il affecte la peau. Ce risque de métastase est plus élevé, de l'ordre de 20%, lorsque le carcinome épidermoïde se développe au niveau d'une muqueuse (lèvres, organes génitaux).

Les carcinomes spinocellulaires sont diagnostiqués à partir de 60-65 ans. Ils touchent aussi bien les hommes que les femmes avec une prédominance masculine.

Ceux ci se développent à partir de couches plus superficielles de l'épiderme, où les cellules semblent réunies entre elles par des sortes d'épines, en réalité ce sont des jonctions qui assurent la cohésion et la solidité du revêtement cutané.

Le lieu de développement des carcinomes épidermoïdes est illustré dans le schéma ci dessous (figure 9).

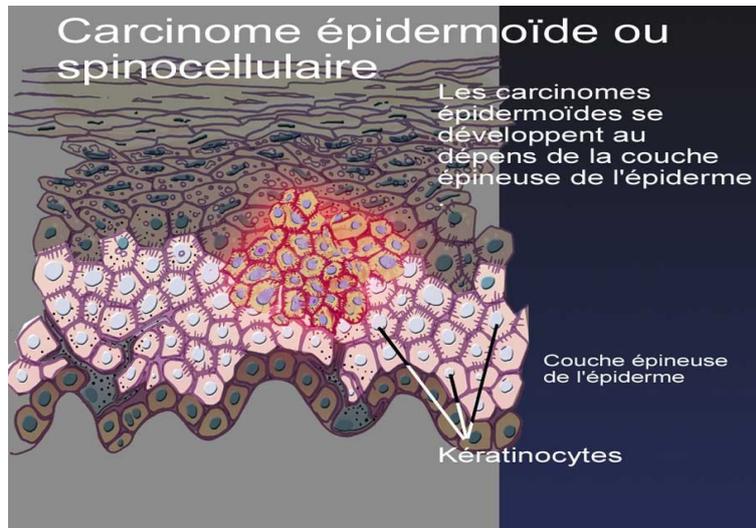


Figure 9: Schéma d'un carcinome épidermoïde [27]

Ils se développent chez des patients qui ont été exposés au soleil de façon chronique et prolongé tout au long de leur vie. Les sujets les plus à risque peuvent faire partie de certaines catégories professionnelles telles que les agriculteurs, les personnes travaillant à l'extérieur, sur les routes.. etc

3) Le mélanome

Les mélanomes sont des tumeurs malignes développées au dépend des mélanocytes [8], les cellules qui fabriquent la mélanine. Ils font donc partis des tumeurs cutanées mélaniques au vu de leur site de développement. Ci dessous est représenté un schéma illustrant le lieu de développement d'un mélanome (*figure 10*).

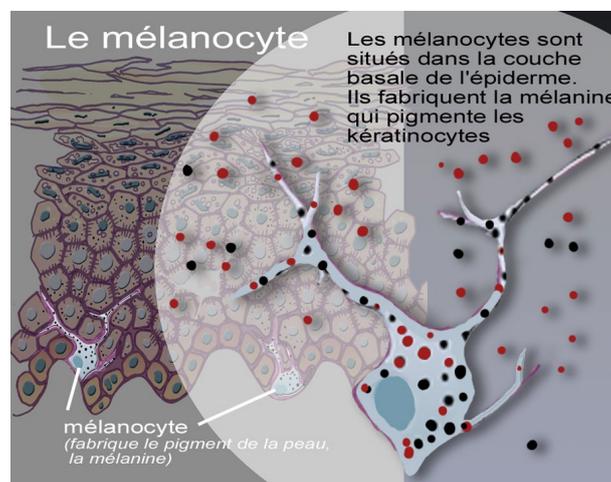


Figure 10: Schéma d'un mélanome [28]

Même s'ils sont beaucoup plus rares que les carcinomes cutanés, ils restent les plus agressifs. L'âge médian au diagnostic est 50-60 ans. Il est exceptionnel chez l'enfant avant la puberté.

La majorité des mélanomes naissent de novo, en peau apparemment saine sans précurseur. Environ 25% des mélanomes surviennent sur un nævus pré existant.

B) Caractéristiques et physiologie de la peau

1) Physiologie de la peau

a) L'épiderme

La peau [29] est l'organe du corps humain à la fois le plus étendu et le plus lourd (entre 4 et 10Kg chez l'adulte, et près de 2m² de surface). Elle joue plusieurs rôles fondamentaux dont notamment celui de barrière vis à vis de notre environnement extérieur (ultraviolets, chocs, pollution, microbes..).

La peau est divisée en 3 couches superposées: l'épiderme, le derme et l'hypoderme (figure 11).

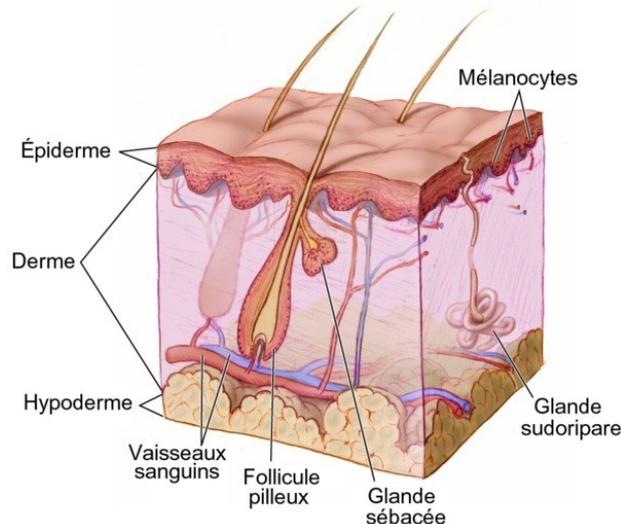


Figure 11: Coupe transversale de peau [30]

Tout d'abord, l'épiderme est la couche la plus superficielle de notre peau [29]. C'est une partie vivante en renouvellement permanent. Les cellules vont se transformer au fur et à mesure de leur déplacement de la profondeur vers la surface. Dans cette couche, nous retrouvons les kératinocytes. Leur durée de vie est d'environ 20 jours. À la fin de leur cycle de vie, les kératinocytes morts, se détachent de la surface cutanée.

L'épiderme est en contact direct avec l'extérieur. Cette couche peut être qualifiée de souple, imperméable et résistante.

Mis à part les kératinocytes, qui sont les principales cellules de l'épiderme, on retrouve également d'autres cellules telles que:

- les mélanocytes: cellules situées dans la partie la plus profonde de l'épiderme, au niveau de la couche basale dont elle constitue environ 10% de la population cellulaire. Ces cellules fabriquent de la mélanine qui permet de protéger la peau des rayons du soleil.
- les cellules de Langerhans: elles font partie du système immunitaire. Elles capturent les corps étrangers afin de stimuler le système de défense immunologique de l'organisme. Elles ont également un rôle important dans les réactions allergiques chez les personnes ayant un terrain atopique.

On distingue 4 couches au sein de l'épiderme:

- La couche basale: la plus profonde. Elle est au contact du derme et est composée d'une couche unique de kératinocytes basaux. Son rôle est de renouveler l'épiderme et de protéger la peau du soleil grâce aux mélanocytes.
- La couche de Malpighi ou couche épineuse: est constituée de 4 à 5 épaisseurs de kératinocytes liés entre eux. Leur système d'attache entre eux donne une forme d'épine et cela confère à la peau une fonction d'imperméabilité. Au fur et à mesure des couches, de l'intérieur vers l'extérieur, les kératinocytes vont se charger de grains de kératine et de mélanine. Ainsi les propriétés de barrière, de protection solaire et de pigmentation de la peau seront renforcées.
- La couche granuleuse: une à 5 épaisseurs de kératinocytes aplatis parallèle à la surface de la peau. Les cellules sont pleines de grains de kératine. Et ces grains commencent à se coller entre eux à la périphérie du kératinocyte.
- La couche cornée: phase ultime de maturation des kératinocytes. Les cellules sont devenues plates, translucides et plus ou moins amalgamées entre elles. On les appelle des cornéocytes. Elles forment un film quasi continu cohésif constitué en grande partie de kératine. Les cellules les plus superficielles vont se détacher lors de frottements.

b) Le derme

Le derme est la partie comprise entre l'épiderme et l'hypoderme. Il est en général 4 fois plus épais que l'épiderme. Son épaisseur varie selon les zones du corps. C'est une partie résistante de la peau. Il est composée à 80% d'eau. Il est également riche en fibres d'élastine et de collagène. Ses propriétés sont: souplesse, solidité et élasticité.

Le derme regroupe la plupart des éléments annexes de la peau (poils, glandes sudoripares, et glandes sébacées), les vaisseaux sanguins qui apportent nutriments et cellules de défenses.

c) L'hypoderme

Et enfin, la couche la plus profonde de la peau est l'hypoderme. Il sert d'interface entre la peau et les organes qu'elle recouvre (muscles, os..). C'est un tissu de soutien souple et déformable.

L'hypoderme est très riche en cellules graisseuses (appelées adipocytes) et en fibroblastes. Il sert de réserve énergétique grâce à la graisse contenue dans les adipocytes, celle ci peut être mobilisée en cas d'effort intense ou prolongé ou de jeûne. Il participe également à la régulation thermique: la graisse joue un rôle d'isolant passif en réduisant les échanges de température avec l'extérieur.

2) Caractéristiques anatomiques de la peau

a) Les nævus ou «grains de beauté»

Les nævus sont des taches naturelles présentent dès la naissance. Leur nombre, leur forme et leur taille varie selon les individus.

On parle plus précisément de nævus mélanocytaire [31]. Il s'agit d'une prolifération ou d'une accumulation mélanocytaire anormale. A l'état normal, les mélanocytes se disposent de manière isolée entre les kératinocytes de la jonction dermoépidermique.

Les nævus communs sont présents chez tous les individus dès l'âge de 4 à 5 ans. Ils croissent en nombre et en taille pour atteindre un plateau vers 40 ans (environ 20 nævus par individu en moyenne) avant de régresser peu à peu et de se raréfier après 60 ans.

On peut identifier plusieurs situations physiologiques où les nævus se modifient au cours du temps:

- L'enfance: prédominance de lésions planes tandis qu'à l'âge adulte on retrouve une majorité de lésions du tronc et/ou en particulier du visage qui prennent un aspect plus tubéreux (en relief).
- Durant l'adolescence, les nævus croissent en taille de manière physiologique, parallèlement à la croissance de l'individu.
- De même pendant la grossesse, les nævus peuvent augmenter en taille, surtout au niveau de l'abdomen par simple distension mécanique, et se pigmenter.

Parfois il arrive de rencontrer des hyperplasies mélanocytaires localisées. Il en existe 3 catégories:

- Les tumeurs bénignes acquises: ce sont les plus fréquentes des tumeurs du système mélanocytaire. Désignées sous différents noms tels que nævus pigmentaires/ nævus mélanocytaires/ nævus communs/ nævus banals («grains de beauté»). Elles se développent à partir des mélanocytes qui se regroupent en amas ou en thèques dans l'épiderme et/ ou le derme. Ces nævus apparaissent après la naissance et sont les plus nombreux. Toutefois leur origine est discutée. Ils pourraient être dû à des mutations somatiques très tardives. Cela expliquerait leur caractère très localisé, et se constituer secondairement à partir de mélanocytes matures normalement constitutifs de l'épiderme.
- Les phénomènes malformatifs: tels que les nævus congénitaux. La formation des nævus géants congénitaux serait expliquée par le fait qu'au cours de l'embryogenèse, la différenciation terminale des mélanocytes serait trop précoce et/ou leur migration serait bloquée dans le derme et l'hypoderme. Des mutations autosomiques survenant tardivement dans l'embryogenèse pourraient expliquer ces phénomènes.
- Les tumeurs malignes: il s'agit des mélanomes. Ces hyperplasies mélanocytaires sont les plus agressives.

Pour simplifier la différenciation entre nævus et mélanome, j'ai choisi de regrouper leurs caractéristiques respectives dans le tableau ci dessous.

Tableau 10: Différences entre nævus et mélanome [31]

Caractéristiques	Nævus	Mélanome
Couleur	Brune, homogène ou bichrome	Hétérochrome, notamment en présence de zones grises et/ou blanches
Forme	Globalement régulière et symétrique	Globalement irrégulière, mais attention: parfois tumeur symétrique et régulière de croissance rapide
Taille	< 6-7mm Certains nævus mesurent > 1cm	> 1cm Il existe cependant des mélanomes < 5mm
Bords	Réguliers	Irréguliers, encochés
Altération de surface	Habituellement absente la surface peut être mamelonnée	Souvent surface normale Mais possibilité d'ulcération
Evolutivité	Grandit pour atteindre une taille définitive	Croissance et modification continues
Illustrations [32]		

Contrairement aux mélanomes, les nævus n'évoluent pas. C'est-à-dire qu'ils sont réguliers au niveau de leurs symétries, leurs couleurs et leurs bords.

La transformation des nævus communs en mélanome est possible mais reste exceptionnel. La probabilité de transformation est très faible (vraisemblablement inférieure à 1 nævus pour 100 000).

Le risque de transformation des nævus congénitaux de petites tailles semble très faible contrairement aux nævus congénitaux géants. Ces derniers sont considérés comme des précurseurs potentiels de mélanome. Plus il est grand, plus le risque s'accroît. Toutefois seule une infime partie des mélanomes (inférieure à 0,1% de l'ensemble des mélanomes) dérive d'une telle lésion.

En résumé, tout nævus mélanocytaire n'est pas forcément à risque de se transformer en mélanome. C'est pourquoi il n'est pas recommandé de pratiquer d'exérèse des nævus.

b) Les taches de rousseurs et éphélides

Les éphélides ou «taches de rousseur» [8] sont des petites taches ou macules de couleur brun clair (*figure 12, 13*). Leur pigmentation s'accroît au soleil et uniquement sur les zones photo-exposées.



Figure 12: Tâches de rousseur sur un visage [33]



Figure 13: Autre image illustrant des taches de rousseur [34]

Elles sont surtout présentes chez les sujets à peau très claire voire rousse. Un individu possédant de nombreuses éphélides est plus à risque de développer un cancer de la peau. Le nombre de taches de rousseur est déterminé de façon génétique et individuel.

Ces lésions pigmentaires sont dues à une augmentation de la quantité de mélanine dans les cellules basales, sans augmentation du nombre de mélanocytes. Elles disparaissent pendant l'hiver [35].

3) Mélanocytes et mélanogénèse

a) Mélanocytes

Les mélanocytes sont, les cellules de notre peau, responsable de la production d'un pigment protecteur contre les UV. Il s'agit de la mélanine. [34] Ces cellules se localisent dans la couche basale de l'épiderme ou dans la partie inférieure des follicules pileux.

L'étape de fabrication des mélanocytes s'appelle la mélanocytogénèse. Lors de cette étape, les mélanocytes dérivent des cellules mélanocytaires qui dérivent elles-même des mélanoblastes. Tout au long de leur développement embryonnaire, ces cellules vont migrer et se différencier de la crête neurale jusqu'à leurs territoires distaux.

b) La mélanogénèse

L'étape de production de la mélanine s'appelle la mélanogénèse. Cette étape se déroule dans les mélanosomes. Ce sont des organites intracytoplasmique de la famille des lysosomes sécrétoires.

Il existe 3 principales enzymes nécessaires à la production de la mélanine. Il s'agit de la tyrosinase et des tyrosinases related proteins 1 et 2 (TRP1 et TRP2).

Parallèlement à la synthèse de mélanine, cette dernière est transportée dans des organelles spécifiques appelés mélanosomes afin d'être acheminée jusqu'aux kératinocytes. La mélanine a pour but, lors d'une irradiation aux UV, de se condenser au dessus du noyau du kératinocyte et ainsi de protéger l'ADN du kératinocyte des agressions extérieures.

Le transfert de la mélanine aux kératinocytes se fait via les longs dendrites des mélanocytes (*figure 14*). Les dendrites mélanocytaires sont des expansions de la cellule. Cette étape de transport a lieu au sein des «unités épidermiques de mélanisation». Une unité comprend un mélanocyte qui est en relation avec environ 36 kératinocytes.

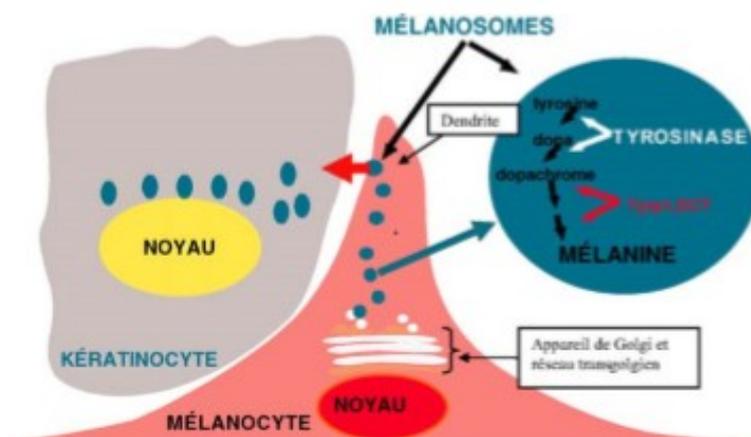


Figure 14: Transfert de mélanine du mélanocyte au kératinocyte [36]

Une mélanocytogenèse fonctionnelle permet d'acquies une pigmentation homogène et suffisante. La pigmentation mélanique est génétiquement prédéterminée. Toutefois elle peut être régulée par les rayonnements ultraviolets ainsi que par d'autres agents (hormones, peptides, médiateurs chimiques) qui peuvent stimuler ou inhiber la pigmentation cutanée.

c) Les mélanines

Il existe 2 types de mélanines:

- Les eumélanines: de couleur brune ou noire. Elles sont capables, grâce à leur structure chimique (forte tendance à se polymériser) d'absorber totalement la lumière, ce qui explique leur couleur foncée.
- Les phaeomélanines: de couleur rouge-orangé. Elles sont moins photoprotectrices.

Après stimulation par les UV, les mélanocytes produisent une pigmentation facultative traduisant la capacité de chaque individu à bronzer. C'est une réponse adaptative de l'organisme face aux expositions prolongées au soleil et c'est également un mécanisme naturel de protection de la peau.

Toutefois la mélanine est produite également en l'absence de stimuli aux UV préalable chez les individus à peau foncée. La différence de couleur de peau n'est pas conditionnée par le nombre de mélanocytes mais par le nombre et le type de mélanosomes.

Dans les phénotypes les plus foncés, le pigment mélanique est retrouvé tout le long de la membrane basale et persiste jusque dans le stratum corneum.

Plus il y a de grains de mélanines dans les kératinocytes, plus la peau est foncée. En effet, dans les peaux blanches, les mélanosomes sont peu nombreux et leur maturation souvent incomplète (stade I à III). De plus, ils sont rapidement dégradés. Tandis que dans les peaux noires, le nombre de mélanosome est beaucoup plus important et ils sont majoritairement au stade IV (stade le plus mature).

De plus, la proportion d'eumélanine versus phaeomélanine est plus importante chez les sujets à peau foncée.

C) Causes et conséquences de formation des cancers de la peau

1) Le rôle des UV

a) Les différents types de radiations lumineuses

Le rayonnement solaire est composé de photons émis en très grande quantité par le soleil. Ces flux de photons sont appelés des radiations ou des rayons. Ils voyagent dans l'espace à la vitesse de 300 000 km/s. [37] Ceci est la vitesse de la lumière. Puis les radiations lumineuses atteignent la terre à différentes longueurs d'ondes.

Le spectre solaire est composé de différents types de rayons suivant les longueurs d'ondes correspondantes. Au sol, notamment du fait de la filtration atmosphérique (notamment de la couche d'ozone), nous recevons des radiations de longueurs d'onde comprises entre 290 et 3000 nanomètres telles que:

- une partie des UVB (290 – 320 nm), invisibles, arrêtés par le verre
- les UVA (320 – 400nm), invisibles, qui peuvent traverser le verre
- la lumière, visible (400 – 780 nm). Elle nous permet de distinguer les formes et les couleurs
- et une partie de l'infra rouge (IR) (780 – 3000 nm), invisible. Ils chauffent la matière solide ou gazeuse qu'ils rencontrent.

L'énergie solaire reçue à la surface de la terre se répartit pour 50% dans l'infra rouge, 40% dans la lumière visible et 10% dans l'UV (*figure 15*). L'UV est cependant la partie du spectre la plus active biologiquement. [14]

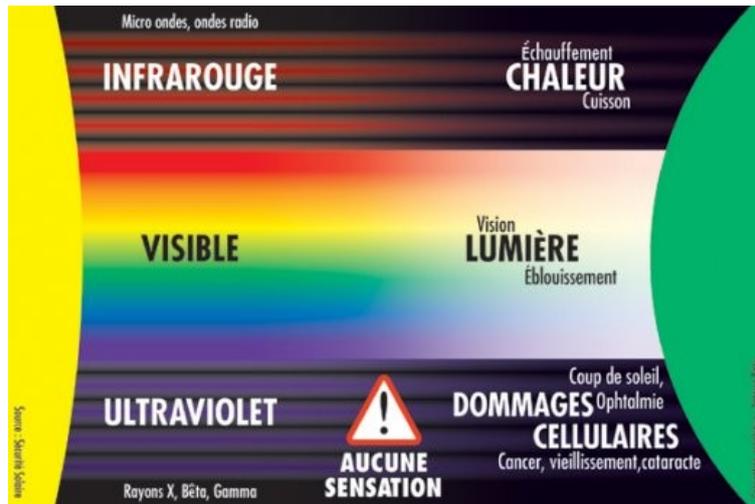


Figure 15: Spectre solaire reçu à la surface de la terre [37]

Le rayonnement UV est conditionné [38] par plusieurs éléments:

- La hauteur du soleil: l'intensité du rayonnement UV augmente avec la hauteur du soleil. Ce paramètre varie au cours de la journée et de l'année. Le niveau maximal est atteint quand le soleil est à son zénith, comme par exemple au milieu de la journée (midi solaire) lors de l'été.
- La latitude: le rayonnement UV augmente lorsque l'on se rapproche de l'équateur.
- La nébulosité: un ciel sans nuage entraîne une intensité maximale des rayonnement UV. Toutefois, attention, une couverture nuageuse ayant une dispersion de molécules d'eau en suspension augmente l'intensité des rayonnement UV.
- L'altitude: l'intensité des UV augmente avec l'altitude du fait de la diminution de la couche d'atmosphère. Il y a une augmentation de 10 à 12% tous les 1 000 mètres d'altitude.
- L'ozone: la concentration de la couche d'ozone varie au cours de l'année et aussi au cours de la journée. Cette couche permet d'absorber une partie des UV afin qu'ils n'atteignent pas la surface de la terre.
- La réverbération au sol: le rayonnement UV est plus ou moins réfléchi ou dispersé en fonction de la surface sur laquelle il arrive. La neige peut réfléchir jusqu'à 80% du rayonnement UV, une plage de sable sec environ 15% et l'écume des vagues environ 25%.

b) Les mécanismes d'action des UV sur la peau

Lors d'une exposition aux rayons UV, il faut savoir qu'il y a 2 phases de pigmentation cutanée.

Tout d'abord, il y a la pigmentation cutanée immédiate. Elle a lieu sous l'action d'une quantité suffisante et raisonnable d'UVA. Elle produit une réaction de photo-oxydation réversible qui disparaît en quelques heures. Elle peut persister plus de 24h uniquement pour des doses d'UVA importantes.

Puis il y a la pigmentation cutanée retardée, stable. Cette réaction a lieu sous l'action des UVA et des UVB. Elle est due à un ensemble de mécanismes d'actions tels que l'augmentation du nombre de mélanocytes, l'augmentation de la synthèse de tyrosinase, l'activation de la cascade enzymatique conduisant aux phaeomélanines et aux eumélanines.

De plus, l'action directe des UVB sur l'ADN kératinocytaire provoque un épaissement de l'épiderme. Lors de cette étape, les UVB provoquent la formation de dimères dont l'excision suivie des processus de réparation déclenchent la multiplication des kératinocytes. [36], [39]

Bien que les UV permettent à la peau de bronzer, il arrive un moment où la capacité d'absorption de la peau est dépassée et celle-ci ne remplit plus complètement son rôle de barrière. En effet, la peau peut absorber plus de 90% des UV [36] ayant franchi la couche cornée. Mais malgré ces processus d'absorption, environ 15% des UVB parviennent encore jusqu'à la couche basale de l'épiderme et 50% des UVA atteignent le derme.

2) Le processus de carcinogénèse

La photocarcinogénèse regroupe l'ensemble des phénomènes aboutissant au développement de cancer de la peau induit par le soleil ou par toute source artificielle de rayonnements lumineux. C'est un processus complexe.

Les mécanismes de la carcinogénèse épithéliale comprennent l'accumulation d'événements génétiques mutagènes:

- une phase d'initiation par un agent carcinogène (les UV le plus souvent)
- une phase de promotion puis de progression, favorisée par des carcinogènes (UV, immunosuppression, infections à papillomavirus).

Le temps de latence est important entre l'exposition aux UV et le développement des cancers cutanés. Les lésions apparaissent rarement avant l'âge de 40 ans [8], sauf chez les sujets les plus à risque.

Le rayonnement UVB [40] est très agressif pour les cellules de la couche basale de l'épiderme. Les UVB provoquent des mutations d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs tels que p53 (kératinocytes) et p16 (mélanocytes). Ces gènes servent à contrôler la multiplication cellulaire. Les mutations de ces gènes, induites par les UV, rendent le contrôle des divisions cellulaires inopérant. On les retrouve dans les mélanomes malins, les carcinomes basocellulaires et les carcinomes épidermoïdes.

Concernant les UVA, ils sont responsables de réactions de photo-oxydation. Ces réactions se traduisent par la formation de radicaux libres, de peroxydation des lipides membranaires et d'activation de facteurs nucléaires de transcription.

De plus, la production de radicaux libres est davantage présente chez les individus ayant un certain variant du gène MC1R. Ce gène code pour la structure du récepteur transmembranaire mélanocytaire pour l'hormone mélanotrope : l'alpha MSH. Ce gène conditionne la qualité et la quantité de mélanine. Les individus porteurs de ces variants génétiques fabriquent plus de phaeomélanines que d'eumélanines.

Or l'eumélanine absorbe les rayons ultraviolets sans production radicalaire contrairement aux phaeomélanines. Cette production radicalaire réagit avec l'oxygène pour former des espèces réactives de l'oxygène au potentiel génotoxique important (hydroxylation et cassure des brins d'ADN). Ces individus ont une extrême sensibilité aux rayons UV sur les zones photo exposées en permanence (face, cou, main). Ils ont de fréquents coups de soleil et une incidence plus élevée vis à vis du développement de cancer cutané.

Et enfin, les UV ont également un rôle d'immunosuppression au cours du processus de cancérogénèse cutané, notamment lors de la phase de promotion. Le nombre de cellules de Langerhans, cellules qui font partis du système immunitaire de la peau, ont une tendance à diminuer sous l'effet des UV.

III Diagnostic du cancer de la peau

A) Méthode de diagnostic

1) L'examen clinique et la règle ABCDE

Afin de déceler la présence d'un cancer de la peau, il faut tout d'abord réaliser une analyse clinique. L'observation de la lésion à l'œil nu et les circonstances d'apparition et d'évolution de la lésion peuvent aider le clinicien, souvent le dermatologue, qui est le plus qualifié dans ce domaine, à décrire la nature de cette lésion.

Afin de faciliter le dépistage, certaines règles de diagnostic ont été élaborées. La plus connue est la règle ABCDE [6]. Au départ il s'agit de la règle «ABC» (asymétrie, bords irréguliers et couleurs multiples) proposée par l'American Cancer Society. Mais comme, les mélanomes sont des tumeurs qui évoluent rapidement, des lettres ont été rajoutées à cette règle: le D pour diamètre (supérieur ou égal à 6mm) et le E pour évolutivité (figure 16).

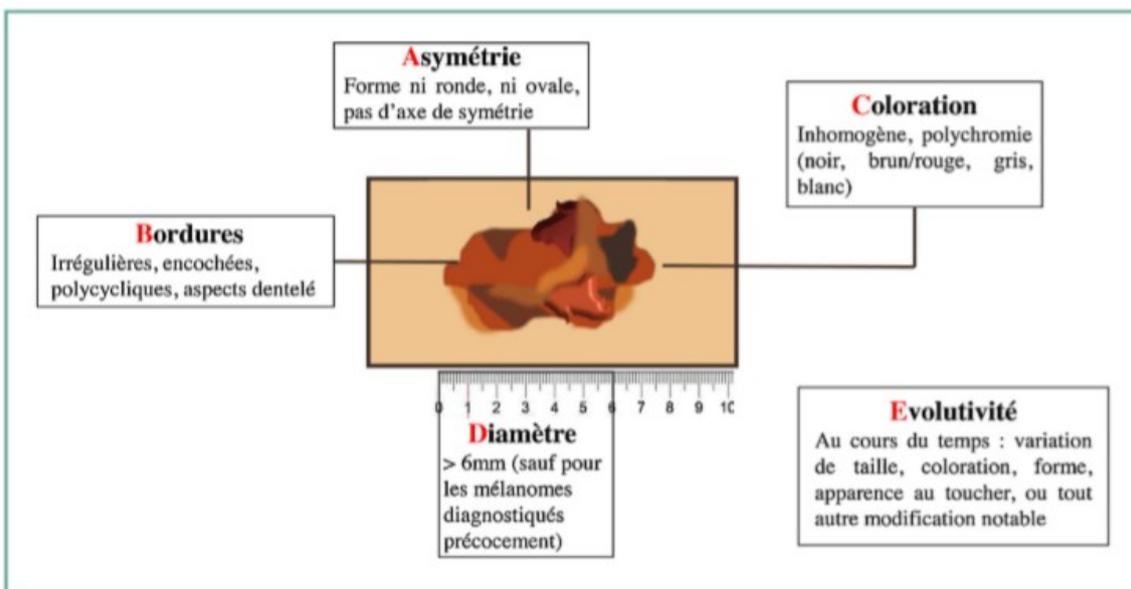


Figure 16: Caractéristiques visuelles d'un nævus malin: règle "ABCDE" [6]

Ces critères n'ont toutefois pas un bon caractère discriminatif car un certain nombre de lésions bénignes (nævus et la plupart des verrues séborrhéiques) peuvent y répondre, tandis que certains mélanomes n'y répondent pas.

Au quotidien, les dermatologues se servent de leur expérience et utilisent une approche globale prenant en compte l'allure de la lésion suspecte en la comparant à l'ensemble des nævus du sujet. Chaque individu possède un profil général de nævus qui lui est propre. Par conséquent, une lésion atypique chez un patient donné est plus significative lorsqu'elle est différente des autres chez un même patient. C'est en quelque sorte le signe du «vilain petit canard». Cette technique permet d'éviter un grand nombre d'exérèse inutile, notamment pour des personnes ayant un syndrome des nævus atypiques.

2) La dermoscopie

Les dermatologues ont à leur disposition un outil d'aide au diagnostic. Il s'agit du dermoscope (*figure 17*). La dermoscopie ou épiluminescence est un examen complémentaire, non invasif de la lésion cutanée d'un patient. Elle se base sur l'image de patrons qui décrivent l'image observée dans son ensemble (*figure 18*).



Figure 17: Dermoscope [41]

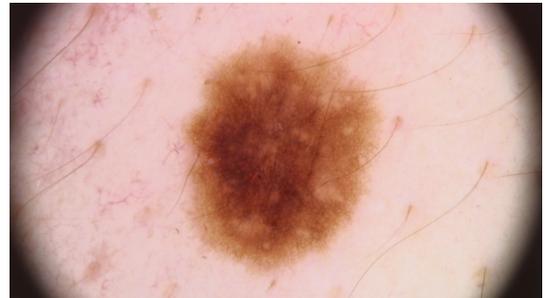


Figure 18: Naevus vu en dermoscopie [41]

C'est une technique de microscopie de surface qui fait disparaître la diffraction de la lumière dans la couche cornée. L'examen clinique a alors une meilleure sensibilité et spécificité.

L'utilisation de cette technique permet d'établir un diagnostic différentiel avec d'autres lésions (kératose séborrhéique, angiome, carcinome basocellulaire). Elle permet également de conforter la clinique et d'éviter une exérèse inutile.

Toutefois ce type d'examen, tout comme l'examen clinique, est hautement opérateur dépendant. Il repose sur une analyse de distribution des couleurs comme reflet de malignité. Il est donc soumis aux mêmes pièges lorsque la couleur reflète mal ou pas le désordre architectural et les anomalies cytologiques de la tumeur.

Il existe une autre technique [5]: la microscopie confocale. Elle permet de réaliser un examen in vivo et en temps réel des lésions cutanées. A ce jour, elle peut avoir un intérêt pour le diagnostic et la cartographie des mélanomes lentigineux.

3) Histologie

Seule l'analyse histologique [5] permet de confirmer la nature de la lésion (carcinome basocellulaire, carcinome épidermoïde, mélanome..). Pour cela, il faut pratiquer l'exérèse totale de la lésion avec ses berges.

De plus, cette étape permet également d'estimer un pronostic. Pour cela, il existe plusieurs outils tels que:

- L'indice de Breslow utilisé pour estimer le pronostic des mélanomes: il représente l'épaisseur maximale, en millimètre, comprise entre la couche granuleuse de l'épiderme en haut et la cellule mélanique maligne la plus profonde. Les mélanomes qui n'envahissent pas le derme ne se mesurent pas et sont dit «in situ». L'indice de Breslow est un facteur pronostique

indépendant, prédictif du risque de récurrence et de décès. Il existe une corrélation quasi linéaire entre l'épaisseur tumorale et le délai moyen de survie.

- Le niveau d'invasion de Clark: il correspond au niveau d'invasion en profondeur dans le derme. Le niveau I correspond au mélanome in situ et le niveau IV à l'invasion du derme réticulaire (couche la plus profonde du derme). Sa valeur pronostique paraît moins bien établie, mais elle apparaît toutefois intéressante pour les mélanomes de faible épaisseur (moins de 1mm).
- La présence d'une ulcération aggrave le pronostic. Elle minore artificiellement l'épaisseur tumorale initiale.
- Existence ou non, et étendue de phénomènes de régression: disparition focale ou totale des mélanocytes tumoraux intraépidermiques et/ou dermiques avec présence de pigments et de cellules mononuclées dans le derme. La présence d'une régression peut conduire à la sous évaluation de l'indice de Breslow.
- L'index mitotique: le nombre de mitoses/mm² est aussi un facteur pronostique, puissant et indépendant.

Pour conclure, étant donné le fort potentiel de ressemblance entre une lésion bénigne (naevus) et certaines lésions cancéreuses, le diagnostic différentiel est une étape clé lors de la suspicion d'un cancer de la peau. Toutes ces étapes aident les dermatologues dans leur prise de décision.

B) Classification des cancers de la peau

1) Classification des carcinomes basocellulaires

a) Diagnostic positif et sous type clinique

Le carcinome basocellulaire [8] se développe sur des zones photo-exposées. Il n'est jamais localisé sur les muqueuses. D'aspect général, le CBC ressemble à une lésion perlée (quelques millimètres) avec une papule arrondie translucide et télangiectasique (parcourue de petits vaisseaux) qui s'étale progressivement.

Il existe trois variétés cliniques du CBC:

- Le CBC nodulaire: tumeur ferme, bien limitée, lisse, pouvant simuler une lésion kystique ou s'étendre de manière centrifuge. C'est la forme la plus fréquente.
- Le CBC superficiel: plaque érythémateuse et squameuse, bordée de perles parfois à peine visibles à l'oeil nu et s'étendant progressivement. Il siège surtout sur le tronc et il est parfois d'emblée multifocal.
- Le CBC sclérodermiforme: il prend l'aspect d'une cicatrice blanchâtre, mal limitée, parfois atrophique.

Toutes ces formes peuvent s'ulcérer ou se pigmenter au cours de leur évolution. Ces trois types de carcinomes basocellulaires sont illustrés ci dessous (figure 19, 20, 21).



Figure 21: CBC nodulaire [8]



Figure 20: CBC superficiel [8]



Figure 19: CBC sclérodermiforme [8]

Diagnostic différentiel:

- Un CBC pigmenté peut être confondu avec un mélanome
- Un CBC superficiel peut être confondu avec une plaque de psoriasis ou une dermatophytose.
- Parfois, distinction difficile entre CBC et CE: intérêt majeur de la biopsie pour affiner le diagnostic et préciser le type histologique.

b) Particularités histologiques

Le CBC se compose d'amas cellulaires kératinocytaires provenant de la zone basale ou des follicules pileux. Ces amas sont compacts et contiennent de petites cellules basophiles à limites nettes qui se disposent en périphérie. Ces amas sont arrondis, et sont plus ou moins accolés entre eux. Certains sont même suspendus à l'épiderme. On peut noter également une certaine fibrose et la formation de fentes de rétraction dans le derme.

Les formes sclérodermiformes ou infiltrantes possèdent un stroma dense et fibreux et ont des limites imprécises. Le stroma est l'environnement extracellulaire d'une tumeur cancéreuse.

c) Evolution et pronostic

Les risques évolutifs des CBC sont de 2 types:

- la récurrence
- l'extension locorégionale

Le point positif avec cette tumeur est qu'elle ne métastase jamais, ni au niveau ganglionnaire ni au niveau viscéral, donc il n'y a pas besoin de réaliser de bilan d'extension systématique.

Cependant, elle a un fort potentiel invasif local ce qui peut entraîner une destruction tissulaire importante, notamment en raison de sa localisation très fréquente sur le visage. Elle justifie parfois un bilan lésionnel locorégional par imagerie (scanner ou IRM).

Les destructions dans les formes avancées sont sources de douleurs, de saignements, de surinfection, de destruction d'organes et des structures anatomiques de voisinage.

Les facteurs de mauvais pronostic du CBC sont:

- une localisation à l'extrémité céphalique: surtout nez et zones péri-orificielles
- les formes mal limitées, notamment la forme sclérodermiforme
- une taille > 1cm dans les zones à haut risque ou > 2cm dans les autres zones
- le caractère récidivant: le risque de récurrence est évalué entre environ 5 et 10%

2) Classification des carcinomes épidermoïdes

a) Diagnostic positif et sous type clinique

Les carcinomes épidermoïdes peuvent survenir de novo mais en général ils apparaissent suite à la transformation de lésions pré cancéreuses (précurseur non invasif).

Ces lésions pré cancéreuses sont en général des lésions photo-induites telles que les kératoses actiniques qui sont les plus répandues. Elles sont, très souvent localisées sur des zones photo-exposées (visage, dos des mains).

Nous allons présenter deux formes cliniques les plus courantes de carcinome épidermoïde, au niveau cutané (*figure 22 et 23*). Le CE peut également atteindre les muqueuses.

- Le carcinome intraépithélial, ou carcinome in situ ou encore appelé maladie de Bowen: c'est la première étape non invasive du CE (pas de franchissement de la membrane basale).
 - Aspect clinique: il s'agit souvent d'une seule lésion unique située sur des zones photo-exposées. La maladie de Bowen prend la forme d'une plaque érythémateuse plus ou moins pigmentée et squameuse ou croûteuse. Celle-ci est toujours bien limitée, avec parfois une bordure dentelée.
- Le CE primitif cutané invasif: il apparaît surtout après 60 ans et atteint le plus souvent l'homme. Le siège de cette tumeur peut être cutané ou muqueux.
 - Aspect clinique:
 - lésion croûteuse, jaunâtre, indurée avec ulcération centrale
 - ou lésion végétante ou bourgeonnante
 - ou l'association des deux

Quel qu'en soit l'aspect clinique, cette lésion chronique ulcérée ou nodulaire doit faire pratiquer une biopsie qui permettra de confirmer le diagnostic par l'analyse histologique.



Figure 23: carcinome épidermoïde ulcéro-végétant [8]



Figure 22: Carcinome épidermoïde de la lèvre inférieure [8]

Diagnostic différentiel:

- tous les autres cancers cutanés
- les kératoses actiniques

b) Particularités histologiques

Concernant le CE invasif, il y a une prolifération de cellules kératinocytaires de grande taille. Ces dernières se répartissent sous forme de lobules ou de travées plus ou moins anastomosées, souvent mal limitées et de disposition anarchique. Cette tumeur s'infiltré plus ou moins profondément dans le derme, voire dans l'hypoderme avec un stroma inflammatoire.

c) Evolution et pronostic

Le CE peut évoluer de différentes manières mais il doit être considéré comme potentiellement agressif. Le CE peut soit avoir:

- une évolution locale: toujours agressive, soit par infiltration, soit en longeant des vaisseaux ou des nerfs, soit à cause d'embolies vasculaires.
- une récurrence qui est estimée à environ 7% pour la première récurrence
- un risque de métastase à distance:
 - soit par extension aux premiers relais ganglionnaires (2% des formes cutanées et 20% des formes muqueuses). On recherchera donc systématiquement une adénopathie dans le territoire de drainage.
 - soit par extension par voie hématogène aux organes internes (poumons, foie, cerveau..etc). Cette voie n'est pas négligeable. Les CE muqueux y sont plus à risque. En général, une métastase ganglionnaire régionale précède cette phase d'évolution.

L'évolution des CE est liée au délai de détection et de prise en charge des lésions. Plus la prise en charge est tardive et/ou inadaptée (ou présence de formes anatomocliniques agressives) et plus le risque d'aggraver le pronostic est grand.

Pour toute suspicion de découverte d'un CE, l'examen clinique doit systématiquement comporter une recherche d'autres carcinomes associés et la palpation des ganglions afin de détecter de potentielles métastases.

Un bilan d'extension radiologique localisé peut être demandé pour les CE primitifs à risque significatif (échographie locorégional de la zone de drainage). Un bilan radiologique plus poussé ne sera demandé qu'en cas d'atteinte ganglionnaire avérée.

A noter, le kératoacanthome est considéré comme un carcinome épidermoïde très différencié. Il apparaît très rapidement et son exérèse chirurgicale est la règle, même si certaines lésions seraient capables d'auto-régression spontanée.

Les facteurs de mauvais pronostic de CE sont:

- une localisation de la tumeur primitive près des extrémités céphaliques, notamment le nez et les zones péri-orificielles du visage, les muqueuses, les zones non insolaées, la survenue d'un CE sur radiodermite, cicatrices de brûlures ou ulcères chroniques
- une tumeur primitive de taille > 1cm dans les zones à haut risque, et > 2cm dans les autres zones
- une infiltration en profondeur
- des symptômes neurologiques d'envahissement
- une présence d'embolies vasculaires
- un patient immunodéprimé
- une épaisseur de la tumeur > 3mm

3) Classification des mélanomes

a) Diagnostic positif

Après avoir suspecté un mélanome par le biais d'un examen clinique visuel, le dermatologue peut ensuite s'aider du dermoscope pour affiner son diagnostic.

Le diagnostic est confirmé par l'examen anatomopathologique. Cette étape permet, non seulement de confirmer le diagnostic mais aussi d'évaluer le pronostic et conditionne la décision thérapeutique.

Selon la règle ABCDE, un mélanome est une lésion mélanocytaire, pigmentée dans 80 à 90% des cas, ayant habituellement au moins 3 et le plus souvent 4 ou 5 des caractéristiques suivantes:

- asymétrie (A)
- bords irréguliers, souvent encochés ou polycycliques
- couleur (C) inhomogène (brun, noir, marron ou bleu, zones dépigmentées, halo inflammatoire)
- diamètre (D) supérieur à 6mm (critère non spécifique)
- évolution (E) récente documentée (extension en taille, en forme, en couleur, en relief)

Un prurit ou un saignement au contact sont également possible quand la tumeur progresse. Ce sont des signes tardifs.

Une lésion différente des autres nævus du sujet (signe du «vilain petit canard») est également suspecte.

Les différents sous types de mélanome seront abordés dans la prochaine partie, de façon histologique.

b) Particularités histologiques

En général, le développement du mélanome du point de vue histologique se déroule sur un mode biphasique. Tout d'abord, il y a une phase d'extension «horizontale» intraépidermique, au dessus de la membrane basale. Puis dans un deuxième temps, l'extension est «verticale» avec envahissement du derme superficiel (phase micro invasive), puis du derme profond et de l'hypoderme (phase invasive).

Sur le plan histologique, on retrouve donc en général:

- une composante intraépidermique constituée de mélanocytes qui représentent une nappe ou des thèques disposées irrégulièrement le long de la basale, associée à un envahissement des couches superficielles de l'épiderme par des cellules tumorales migrant de façon isolée et anarchique.
- Une composante dermique invasive, qui parfois, est associée à une réaction inflammatoire.

L'examen histologique permet:

- d'affirmer la nature mélanocytaire de la tumeur
- d'affirmer ensuite la malignité de la tumeur
- de recueillir les paramètres histopronostiques fondamentaux: indice de Breslow, ulcération, index mitotique
- de préciser le caractère complet ou non de l'exérèse.

Classification anatomoclinique

Elle résume les différents profils évolutifs du mélanome en grandes catégories:

- Mélanome avec phase d'extension horizontale:
 - mélanome superficiel extensif (SSM, Superficial Spreading Melanoma) (60 à 70% des cas): il a une croissance intraépidermique horizontale, puis verticale dermique.
 - mélanome de Dubreuilh (10% des cas): il se localise sur les zones photo-exposées et notamment au niveau du visage chez les sujets de plus de 60 ans. Il évolue souvent de façon horizontale pendant des mois ou des années.
 - mélanome acral lentigineux (ALM) (2 à 5% des cas, plutôt retrouvé chez les sujets à peau pigmentée): il se localise sur les paumes, les plantes, les bords latéraux des doigts et orteils et sous les ongles.
 - mélanomes des muqueuses buccales et génitales

Ces différents types de mélanome sont illustrés ci dessous (*figure 24*).

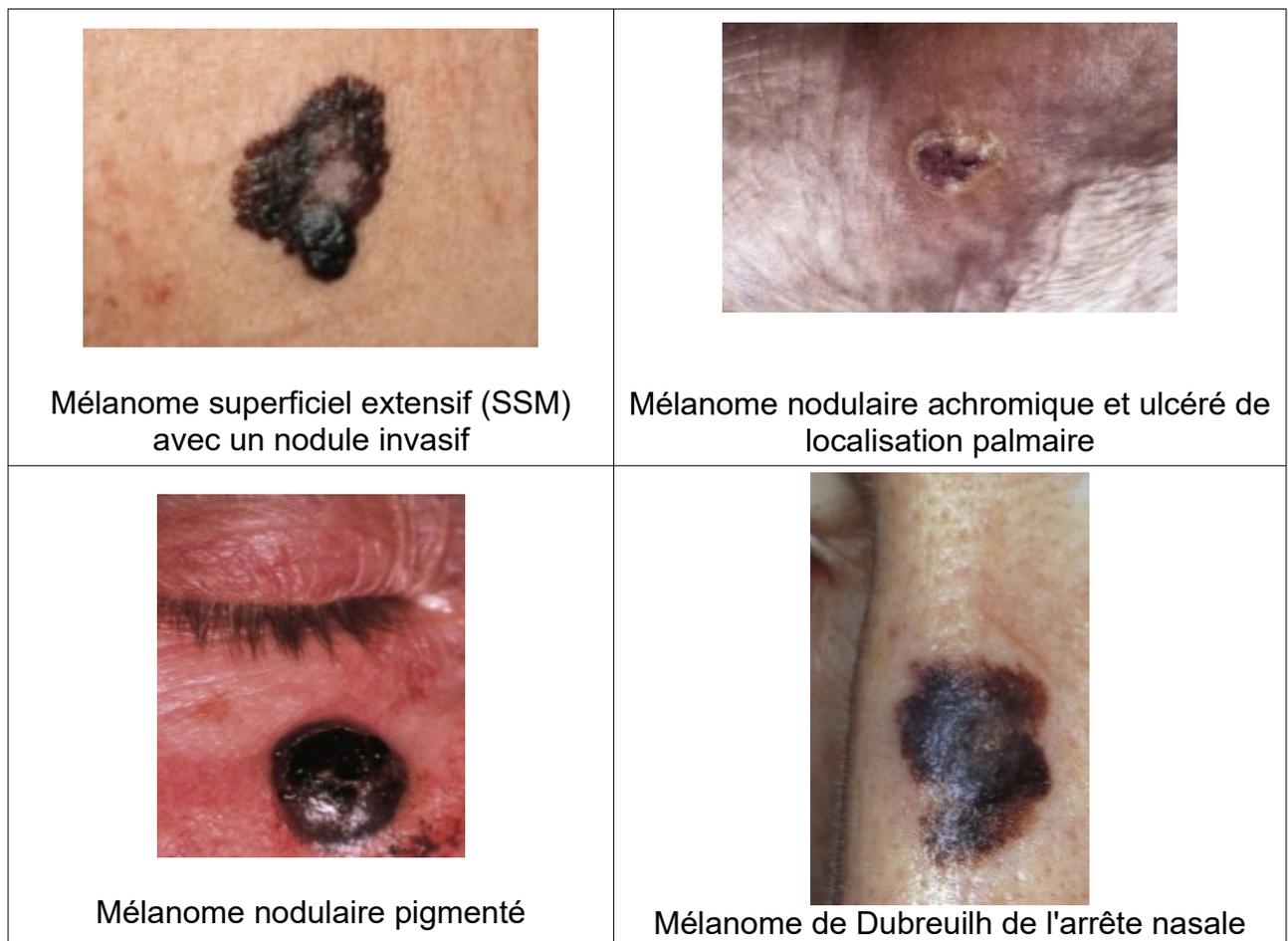


Figure 24: Illustration de différents types de mélanome [8]

- Mélanome sans phase d'extension horizontale: mélanome nodulaire d'emblée (10 à 20% des cas). Il évolue très rapidement de façon verticale et invasive.

A indice de Breslow identique (épaisseur tumorale), toutes ces formes anatomocliniques ont un pronostic comparable.

Diagnostic différentiel

Il doit écarter les autres tumeurs noires, qui sont beaucoup plus fréquentes que le mélanome:

- Les tumeurs mélanocytaires bénignes: les nævus «cliniquement atypiques» ont des aspects répondant parfois aux critères de mélanomes débutants
- Les tumeurs non mélanocytaires:
 - les kératoses séborrhéiques, très fréquentes après 40-50 ans: surface mate, bords nets (posés sur la peau), petits grains blanchâtres
 - les carcinomes basocellulaires «pigmentés», identifiable à leur aspect translucide perlé télangiectasique
 - les histiocytofibrome pigmentés, caractéristiques par leur palpation: pastille indurée
 - les angiomes thrombosés qui peuvent simuler un petit mélanome nodulaire.

Au moindre doute, l'exérèse (voire une biopsie dans certains cas) doit être faite afin d'avoir un diagnostic histologique. Il ne faut pas uniquement surveiller une lésion suspecte d'être un mélanome.

c) Evolution et pronostic

Le mélanome in situ a une guérison assurée par l'exérèse. En dehors de ce cas, le malade atteint de mélanome est exposé au risque plus ou moins élevé de récurrence.

Le mélanome primitif peut évoluer vers:

- une récurrence locale, apparaissant sur le site tumoral initial
- des métastases cutanées ou sous cutanées «en transit» entre la tumeur et le premier site ganglionnaire
- des métastases ganglionnaires régionales
- des métastases viscérales, qui surviennent souvent (mais non exclusivement) après les métastases ganglionnaires régionales et peuvent toucher n'importe quel organe.

En plus du risque de second mélanome primitif, les patients sont aussi exposés à un sur-risque d'autres cancers cutanés liés au soleil (carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes, et parfois favorisés par certaines thérapies ciblées).

Partie 2: Stratégie de prévention et de dépistage des cancers de la peau

I Mécanismes de protection naturelle de la peau

A) Les annexes de la peau

Pour contrer les effets indésirables du soleil, l'homme possède des moyens de photo-protection naturelle. Nous allons aborder différents éléments ayant chacun leur propre degré de photoprotection. Pour commencer, parmi ces divers moyens de protection nous pouvons citer la pilosité.

Lorsque l'on parle de pilosité photoprotectrice [41], nous parlons plutôt du cuir chevelu. En effet, chez l'homme, c'est une zone où les poils ou cheveux y sont plus condensés et permettent de protéger la peau du cuir chevelu.

Les poils et les cheveux ne constituent pas le moyen de photoprotection le plus important, tout comme la sueur.

La sueur [40] renferme une molécule qui permet de limiter l'impact des UV sur la peau. Il s'agit de l'acide urocanique. Cette molécule a une faible activité filtrante anti UVB.

B) La barrière cutanée

La peau est également un moyen de protection contre le soleil. Il s'agit plus particulièrement ici de la couche cornée. Cette dernière [42] permet de réfléchir et d'absorber les rayonnements lumineux: visible, infrarouges et quelques rayons ultraviolets.

L'épaisseur varie selon les sujets, l'âge, la race et la topographie (plus épaisse sur les paumes et les plantes). Les sujets noirs ont une meilleure protection que les sujets blancs grâce à la diffusion faite par les grains de mélanine. De plus, sous l'effet des UV, il y a une hyperkératinisation qui se produit. Cela signifie que la couche cornée s'épaissit, ce qui permet de limiter l'absorption des UV et donc de limiter les effets nocifs des UV sur la peau.

La couche cornée a un rôle photo-protecteur certain mais modeste. En effet 20% des UVB [36] traversent la couche cornée et atteignent les muqueuses, et 10% parviennent jusqu'au derme.

Il en est de même pour les UVA [41], pour lesquels seuls 20 à 30% atteignent le derme du fait de l'absorption par la mélanine.

C) La barrière mélanique

Les pigments mélaniques naturellement présents dans la peau permettent à cette dernière de se protéger des rayons ultraviolets. C'est d'ailleurs, parmi tous les moyens de protection naturelle, le plus important. Un sujet à peau noire [42] sera mieux protégé qu'un asiatique, lui même moins exposé au risque, de développer un cancer de la peau, qu'un albinos.

La mélanine produite par les mélanocytes épidermiques constitue la meilleure photoprotection naturelle. Elle absorbe plus de 90% des UV ayant franchi la couche cornée. Elle est photoprotectrice par trois mécanismes d'action. Elle permet une diffraction et une absorption des photons. Et elle a aussi un rôle tampon contre les radicaux libres formés dans les kératinocytes par absorption de certains photons.

Sous l'effet des UV, la synthèse de mélanine augmente et son transfert aux kératinocytes est accéléré [36]. Ceci est une réponse adaptative de l'organisme face à des expositions prolongées au soleil. Il en résulte une pigmentation facultative traduisant la capacité de chaque individu à développer un bronzage.

De plus, lors d'une irradiation, les mélanosomes se rassemblent au dessus du noyau (phénomène de capping) et protègent ainsi le matériel génétique des kératinocytes.

Quelque soit la couleur de peau, tous les individus ont approximativement la même densité mélanocytaire. La différence de couleur de peau s'explique par un nombre et une répartition des mélanosomes au sein des kératinocytes différents.

Le nombre de mélanocytes varie selon le taux d'exposition solaire chronique d'une région exposée, (environ 2000 mélanocytes/mm² sur le visage contre 1000/mm² sur les cuisses non exposées) [41]. Cette densité varie également selon l'âge. Les mélanocytes ont une densité importante dans l'épiderme à la naissance, puis ils diminuent progressivement avec l'âge.

D) Une protection anti radicalaire

Les eumélanines ont un pouvoir photo-protecteur environ 1000 fois supérieur à celui des phaeomélanines [36]. Elles sont capables d'absorber les radicaux libres générés dans les cellules par les radiations UV. Cela permet d'éviter à l'ADN d'être endommagé et protège la peau des effets nocifs des radiations UV.

Au contraire, les phaeomélanines potentialisent la propagation des radicaux libres et leurs effets nocifs [43]. Les individus de phototypes clairs chez qui les phaeomélanines sont en proportion plus importantes par rapport aux eumélanines sont donc plus à risque de développer un cancer de la peau.

E) Un système de réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN)

La lésion spécifique des UV se traduit par la formation de dimères de thymidine. En effet, au niveau cellulaire, l'ADN est la cible prépondérante des UV. Ces dimères peuvent conduire à des altérations de gènes importants tel que le gène p53, chargé de la suppression de tumeurs. Mais heureusement, des mécanismes [41] de réparation de l'ADN existent.

- La photoréactivation: il s'agit ici, via une enzyme, la photolyase d'effectuer l'étape inverse lors de la formation des dimères de thymidine. La photolyase, se fixe aux photolésions, absorbe la lumière visible et catalyse la transformation du dimère à l'état antérieur de monomère.
- Le mécanisme d'excision-réparation:
 - soit réparation par excision de base: répare les lésions de bases mineures;
 - soit réparation par excision de nucléotides: excise et répare les lésions entraînant des distorsions dans la molécules d'ADN.
 - L'anomalie UV induite de l'ADN est d'abord reconnue par des protéines spécialisées. Cette reconnaissance induit l'activation d'un complexe protéique et permet le déroulement de la double hélice d'ADN par des hélicases. Le brin d'ADN est clivé de part et d'autre de la lésion par des endonucléases et la zone altérée est excisée. La synthèse complémentaire du brin d'ADN est effectuée par des ADN ligase.
- La réparation post répllicative: elle permet de réparer l'ADN pendant la phase de réplication.

Ces mécanismes de réparation étant sûrement immatures dans les premiers mois de vie (et pour agir de manière préventive sur les dommages actiniques tardifs), des méthodes efficaces de photoprotection doivent être mise en place.

F) Notion de phototype et de «patrimoine soleil individuel»

Chaque individu possède un patrimoine soleil qui lui est propre. Il est déterminé génétiquement. Le capital ou patrimoine soleil [43] se définit par la capacité d'un individu à se protéger et à s'adapter au soleil. Au fil du temps et de l'exposition solaire, ce patrimoine s'amointrit et finit par s'éteindre et avec lui s'accumule les dommages cellulaires. Au début, des mécanismes de réparation des mutations se mettent en place. Puis quelques erreurs de réparation persistent et commencent à apparaître les premiers signes de vieillissement cutané qui aboutissent, au fil du temps, au cancer de la peau.

Ce capital soleil est relié au phototype de l'individu. En effet, un individu de phototype I ou II (peau très claire - roux ou claire) verra son capital soleil diminuer plus rapidement qu'un individu de phototype V ou VI (peau foncée à noire).

Ce capital soleil peut être comparé à un permis à points: plus les expositions solaires sont intenses et répétées, plus ce patrimoine est consommé. Ce qui par conséquent, augmente la difficulté d'adaptation au soleil et l'apparition des dommages cutanés. Les peaux claires disposent d'un capital de 5 000 heures contre 15 000 heures pour les peaux mates.

Ces moyens de photoprotection naturelles sont utiles mais ne sont pas complètement efficaces pour se prémunir des effets néfastes du soleil. C'est pourquoi, il existe des moyens de photoprotection externe à connaître.

II Prévention primaire

A) Lutter contre les effets néfastes du soleil par des gestes simples

1) Les effets bénéfiques du soleil

a) Réglage de l'horloge biologique et action anti dépressive

Il est vrai que le soleil peut représenter une menace pour les Hommes mais il ne faut pas oublier que le soleil a des qualités dont on ne peut se passer tout en respectant des mesures de précaution.

Le soleil par l'émission de lumière permet aux mammifères de synchroniser leur horloge biologique [44]. Cet effet est fonction de l'intensité, de la durée, de la longueur d'onde et de l'heure d'exposition au soleil dans la journée d'un individu. La synchronisation de l'horloge biologique aux 24h permet aux hommes d'être actifs pendant le jour et de dormir la nuit. Cela influence les rythmes de lever et de coucher et donc par conséquent, influence la qualité du sommeil et donc la qualité de vie.

Dans certains cas, une insuffisance de lumière peut conduire à une désynchronisation de l'horloge biologique. De même, un manque de lumière peut également entraîner des troubles de l'humeur, voire à long terme, à une dépression.

b) Synthèse de vitamine D

Le soleil permet de synthétiser la vitamine D à partir d'un précurseur situé dans la peau, le 7- β hydrocholestérol, sous l'effet des UV.

La vitamine D permet de fixer le calcium sur les os [45]. Elle a un rôle dans la prévention du rachitisme, et de fractures liées à l'ostéoporose. Elle aurait également un rôle de prévention contre certaines affections chroniques telles que les cancers (par son action anti proliférative), les maladies auto immunes (sclérose en plaque, diabète) ou les maladies cardio vasculaires.

L'homme peut également trouver une source de vitamine D secondaire, dans l'alimentation. Cette vitamine se retrouve principalement dans les poissons gras (saumon, sardine, maquereau). Toutefois la vitamine D d'origine alimentaire est moins bien absorbée par l'organisme et a une demi vie plus courte.

Actuellement, il est conseillé de s'exposer de façon modéré [46] au soleil (environ 10 minutes par jour en exposant les avants bras et le visage), plutôt que d'avoir recours à des substituts vitaminiques ou de passer par l'alimentation. Toutefois, ce conseil est strictement à appliquer au cas par cas, selon le phototype et les facteurs de risque de cancer cutanés individuels.

c) Pigmentation immédiate

La pigmentation immédiate ou phénomène de Meirowski [39] apparaît après quelques minutes d'exposition solaire et disparaît en quelques heures. Cela est dû à l'action des UVA sur l'épiderme. Cette réaction correspond à une photo-oxydation des précurseurs de mélanine.

d) Action calorique

Parmi les rayonnements du spectre solaire, ce sont les rayons infrarouges [41] qui apportent la chaleur. Ces rayons lumineux traversent la peau jusqu'à l'hypoderme et réchauffent la peau. Cette chaleur représente une sensation agréable. Mais elle représente aussi un signal d'alarme qu'il ne faut pas ignorer et en prendre conscience à temps avant de voir apparaître des dommages cutanés.

2) Protection solaire externe

a) Période et durée d'exposition solaire

Pour un premier contact avec le soleil, par exemple lorsque les périodes de grands soleils arrivent, il faut rester raisonnable. Pour cela, il est conseillé de ne pas s'exposer plus de 10 à 15 minutes, avant de progressivement prolonger la durée d'exposition.

De plus, il n'est pas conseillé de s'exposer aux heures les plus chaudes et où les rayonnements UV sont les plus puissants, c'est à dire entre 11h et 16h, en France métropolitaine [39].

Dans les pays européens, à l'été, l'indice UV est souvent de l'ordre de 7 ou 8, mais il peut dépasser 10 en haute montagne ou sous les tropiques. De plus, la réverbération des surfaces claires (sable, eau, neige) augmente l'intensité des rayonnements [47]. Par temps couverts ou venteux la prudence est de mise.

Concernant les enfants de moins de 3 ans, ils ne doivent pas être exposés au soleil et à la chaleur. Par la suite, pour les jeunes enfants, on veillera sur eux dès qu'ils iront au soleil car ils ont une peau beaucoup plus fine que les adultes et donc plus fragile et plus sensible face aux rayons UV. Des règles simples [48] doivent être appliquées:

- le port d'une protection vestimentaire adaptée (bob, tee-shirt, lunettes)
- utilisation d'un parasol pour abriter l'enfant
- application d'une très haute protection solaire sur les parties découvertes du corps (protecteur solaire à base d'écrans minéraux de préférence)
- faire boire l'enfant souvent
- éviter les heures les plus chaudes (entre 11h et 16h)

L'indice UV est également à prendre en compte lorsque l'on s'expose au soleil. Cet indice définit l'intensité de l'ensoleillement. Il est qualifié [47] comme suit:

- faible: indice UV < 2
- modéré: 3 < indice UV < 4
- fort: 5 < indice UV < 6
- très fort: 7 < indice UV < 8
- extrême: indice UV > 9

Conseils particuliers [49] aux personnes travaillant à l'extérieur:

- Professions à risque: agriculteurs, éleveurs, jardiniers, personnels sportifs ou de stations de ski ou balnéaires, BTP.. etc
- Respecter les consignes de sécurité habituelles face au soleil (port de vêtements à manches longues et à mailles serrées; application de produit de protection solaire toutes les 2h..etc)
- Responsabilité de l'employeur:
 - éviter les heures d'exposition les plus fortes
 - organiser une rotation des postes (ombres/soleil)
 - reporter certaines activités en cas d'exposition élevée
 - adopter des mesures pratiques telles que l'utilisation d'écrans, de stores sur les baies vitrées
- L'employeur doit également informer sur les risques liés à cette exposition. D'ailleurs, il y a parfois une possibilité de synergie avec d'autres facteurs de risque de cancer de la peau, pouvant être présent sur le lieu de travail (UV artificiels, arsenic, HAP, PCB..).

b) Une protection vestimentaire optimale

La protection externe, dont le but est d'empêcher la pénétration du rayonnement solaire jusqu'aux cibles vitales des cellules, passe également par le port d'une tenue vestimentaire adaptée.

Tout d'abord, l'accessoire indispensable est le chapeau [42]. De préférence à bords larges (au moins 7cm), afin de protéger les oreilles, le nez, le front. Il complète la protection offerte par les cheveux.

Sans oublier le port de lunettes de soleil adapté avec un filtre anti UV et une monture enveloppante [47]. Le mieux est d'utiliser des lunettes portant la norme CE (fabriquées en Europe, gage de qualité) de catégorie 3 (surtout en été), voire une catégorie 4 pour les activités en montagne où la réverbérations des rayons lumineux y est la plus intense. Toutefois le port d'une paire de lunettes de soleil de catégorie 4 est interdit lors de la conduite.

A noter, les lunettes avec des verres teintés [50] ne protègent que contre l'éblouissement provoqué par la lumière visible et ne participe pas à la protection des UV.

La protection vestimentaire face au soleil dépend de plusieurs critères telles que la texture, la couleur et l'épaisseur. Il existe des gammes de vêtements spécialement conçues pour les enfants.

Il existe un indice permettant de choisir un vêtement pour son efficacité photoprotectrice. Il s'agit de l'indice UPF. Il désigne la protection anti UV d'un tissu.

Il dépend du tissage, du type de fibre, de la couleur, du degré d'humidité, du degré d'étirement et d'usure. Les tissus les plus protecteurs sont la serge de coton (type de tissage à mailles serrées), la soie, le polyester réfléchissant... L'idéal est le jean noir à mailles serrées. [47], [50]

En effet, les facteurs qui augmentent l'UPF sont: les couleurs foncées, les mailles serrées, les lavages, un port large, un vêtement sec, des substances anti UV dans les textiles et les lessives.

Les vêtements avec le plus faible UPF sont le coton et la viscose. Toutefois, le coton voit son indice UPF augmenter après plusieurs lavages car les mailles se resserrent. L'indice UPF est un standard européen pour définir la photoprotection d'un textile. Il se définit pour la protection de la partie supérieure du corps: par le fait qu'il couvre le cou, les épaules et les $\frac{3}{4}$ des bras; pour le bas du corps, il doit couvrir de la ceinture aux genoux. Pour avoir ce label de vêtement photoprotecteur, le textile doit également avoir un UPF supérieur à 40 et une transmission UVA inférieure à 5%. Ces vêtements sont identifiés par un pictogramme: EN 13758-2 et 40+.

3) Protection solaire et produit de protection solaire (PPS)

a) Règles générales d'utilisation des produits de protection solaire

Règles générales [39], [42], [51]:

- Application en quantité suffisante (6 cuillères à café de lotion pour le corps d'un adulte moyen), 30 minutes avant chaque exposition et de façon homogène.
- Veiller à protéger particulièrement certaines zones découvertes: épaules, oreilles, pieds, nuque et arrière des genoux.
- Choix en fonction du phototype, de l'âge, des conditions d'ensoleillement.
- Recommander de débiter par un produit de haute protection solaire la première semaine, puis de passer à un produit de protection moins élevé.
- Bien lire les étiquettes des produits et faire son choix en fonction du facteur de protection solaire (FPS) ou de l'indice de protection (IP).
- Un renouvellement de l'application du produit est recommandé toutes les 2h. Car la baignade, la transpiration, les frottements, les séchages répétés avec une serviette diminuent l'efficacité du produit.
- Une hydratation systématique de la peau après exposition est requise.
- Les parfums ou les lotions ne doivent pas être utilisés en cas d'exposition solaire.
- Respecter les conditions de conservation: tube récent, refermé correctement et conservé à l'ombre après usage.

b) Comment choisir un produit de protection solaire?

Le choix du PPS se fera tout d'abord en fonction du phototype de l'individu, et aussi en fonction de la zone géographique et de l'intensité des UV.

Sur les produits cosmétiques anti solaire, des logos permettent de choisir les produits. Il s'agit du FPS : facteur de protection solaire [39]. C'est un critère essentiel de choix.

« Un coefficient de protection solaire (CP) est un facteur multiplicateur du temps d'exposition nécessaire pour avoir après application d'un PPS un dommage UV-dépendant égal à celui induit sur une peau non protégée. »

La hauteur de protection solaire a longtemps été déterminé par le facteur de protection solaire (FPS ou SPF en anglais). Le FPS est mesuré à partir de la protection contre le coup de soleil avec comme paramètre la dose érythémateuse minimale (DEM). C'est une norme parfaitement standardisée. Toutefois, elle ne prend

en compte qu'une protection solaire anti UVB, et ne renseigne pas du tout sur le niveau de protection anti UVA.

C'est pourquoi un coefficient de protection anti UVA a été mis en place par la suite mais n'est toujours pas standardisé. Le plus couramment admis en France désigne la protection contre la pigmentation immédiate mesurée de manière retardée après son apparition (dite PPD, « Persistent Pigment Darkening » ou pigmentation persistante).

Compte tenu des différents coefficients de protection solaire existant et des nombreuses variations notamment liées à la différence de quantité appliquée de PPS entre la réalité et les essais en laboratoire, l'AFFSAPPS (devenue l'ANSM), a proposé des recommandations portant sur la qualité intrinsèque des produits, les méthodes de calcul des CP, l'étiquetage et les conseils d'utilisation.

Ainsi, pour qu'un produit PPS soit de qualité, il doit répondre à 3 critères:

- un SPF standardisé (selon la méthode COLIPA) d'au moins 6
- pour chaque valeur de SPF une valeur du facteur de protection UVA (mesurée à partir de la PPD) répondant au critère d'un ratio CP UVB/ CP UVA inférieur ou égal à 3
- une longueur d'onde critique minimale de 370 nm (qui qualifie l'étendue de la protection vers les UVA1).

Remarque: COLIPA [52] désigne la fédération européenne des industries cosmétiques. En 2012, elle a changé de nom pour Cosmetics Europe. Elle représente les entreprises auprès des instances européennes et répercute auprès d'elles les informations réglementaires ou de sécurité. Elle met également à leur disposition des Guidelines (procédures techniques) et des recommandations.

Les PPS sont classés en 4 catégories, en fonction de leur SPF:

- protection faible: SPF mesuré 6 à 14, affiché 6 ou 10)
- protection moyenne: SPF mesuré 15 à 29, affiché 15, 20 ou 25)
- protection haute (SPF mesuré 30 à 59, affiché 30 ou 50)
- protection très haute (SPF mesuré supérieur ou égal à 60, affiché 50+)

Tableau 11: Critères de choix d'un produit de protection solaire [48]

Type d'exposition	Modérée : vie passée au grand air...	Importante : plages, activités extérieures longues...	Extrême : tropiques, glaciers...
Peau			
Sujet extrêmement sensible au soleil : - à peau blanc-laitéux - avec taches de rousseur - à cheveux roux - prenant toujours des coups de soleil lors d'expositions solaires - antécédents de cancers cutanés. . .	Haute protection	Très haute protection	Très haute protection
Sujet sensible au soleil : - à peau claire - avec quelques taches de rousseur - aux cheveux blond-vénitien ou auburn - prenant souvent des coups de soleil lors d'expositions solaires, mais pouvant avoir un hâle. . .	Moyenne protection	Haute protection	Très haute protection
Sujet à peau intermédiaire : - à peau claire bronzant assez facilement - ne prenant des coups de soleil que lors d'expositions très intenses. . .	Faible protection	Moyenne protection	Haute protection
Sujet à peau assez résistante : - à peau mate bronzant facilement - ne prenant jamais de coups de soleil. . .	Faible protection	Faible protection	Moyenne protection

Comme illustré dans le tableau ci dessus, à chaque phototype et en fonction du type d'exposition, correspond un produit de protection solaire [53]:

- pour les phototypes 0 à II: il faut privilégier un FPS compris entre 30 et 50
- pour les phototypes III: un FPS compris entre 10 et 50 suivant la destination et l'intensité de l'exposition
- pour les phototypes > VI: un FPS compris entre 6 et 25 peut être conseillé.

Les PPS [41] sont la plupart du temps bien tolérés, cependant il existe de rares cas d'intolérance telles que des problèmes d'irritation, d'allergie et de photo-allergie. Ces désagréments sont essentiellement dûs aux filtres, et parfois aux composants de l'excipient.

L'efficacité d'un PPS est utilisateur dépendant. En effet, certaines personnes mettent de la crème solaire dans l'intention de bronzer et pour cela elles prennent le risque de ne pas mettre de quantité suffisante de produit solaire et/ou d'augmenter leur durée d'exposition. Le risque, ici, est sans forcément avoir de coup de soleil, d'augmenter les lésions plus profondes de la peau tel que les cancers de la peau.

L'efficacité des PPS dépend donc de plusieurs facteurs:

- la quantité appliquée : le SPF diminue drastiquement lorsque la quantité appliquée passe de $2\text{mg}/\text{cm}^2$ (quantité appliquée pour définir le SPF selon les normes du COLIPA) à $0,5\text{mg}/\text{cm}^2$ (quantité généralement appliquée en condition réelle)
- l'horaire et la fréquence : application 20 à 30 minutes avant exposition solaire et réapplication du produit toutes les 2h ou après une baignade
- l'observance : le saut d'un jour sur 4j d'application annihile en partie l'effet protecteur contre les stigmates histologiques précoces d'héliodermie.

c) Place des filtres et écrans anti UV

Un produit de protection solaire doit ou devrait avoir 4 propriétés:

- un spectre large UVB et UVA
- être bien toléré (non allergisant et non toxique)
- avoir une bonne rémanence (résister à l'eau et à la sueur)
- être photostable

En fonction du niveau de protection recherché, un ou plusieurs filtres et/ ou écrans peuvent être associés au sein d'un même produit de protection solaire afin d'élargir la protection et de renforcer la photostabilité du produit.

Les filtres sont des substances chimiques de synthèse. Ce sont des filtres organiques, par opposition aux filtres inorganiques que sont les écrans. Ils absorbent les photons par l'intermédiaire d'un cycle benzénique présent dans leur structure. Il existe 2 catégories de filtres solaires: soit à bande étroite (absorbe uniquement les UVB), soit à bande large (absorbe les UVB et les UVA). En France, la liste des molécules autorisées et leur concentration maximale d'utilisation fait l'objet d'une réglementation européenne.

Parmi les filtres à bande étroite, on retrouve:

- L'acide para-aminobenzoïque (PABA) et ses esters. Plutôt utilisé aux États-Unis qu'en France. Ils absorbent dans l'UVB et présentent une bonne rémanence.
- Les cinnamates, très utilisés en France. Ils absorbent dans l'UVB, sont peu photostables. Ils sont habituellement associés à d'autres filtres.
- Les benzimidazoles sont hydrosolubles et à spectre UVB pur.
- Les dérivés du benzylidène camphre sont de bons filtres UVB avec une bonne photostabilité.

Parmi les filtres à bande large, on retrouve:

- Les dérivés du dibenzoylméthane, ils couvrent davantage les UVA que les UVB.
- L'octocrylène (Uvinul® M-35) est un produit liposoluble et photostable. Il couvre les UVB et les UVA courts.
- Les Mexoryl®: le Mexoryl SX (acide téréphtalydène dicamphosulfonique, dérivé camphré hydrosoluble) et le Mexoryl XL (drométrisol trisiloxane, composé liposoluble). Ils ont une grande photostabilité, un spectre d'action large UVB et UVA, notamment UVA courts (gamme Anthélios® La Roche Posay, et Capital Soleil® Vichy)
- Les Tinosorb®: le Tinosorb® M (dibenzotrazole), poudre organique faite de particules insolubles dans l'huile et dans l'eau. Il agit comme un écran physique, par absorption et réflexion, et ne pénètre pas dans l'épiderme grâce à leur taille. Le Tinosorb® S (bemotrizinol) est un composé organique lipophile. En association à d'autres protecteurs solaires, il permet une synergie d'action ou la stabilisation de certains d'entre eux. Tinosorb® M et S possèdent un spectre d'action très large (UVB, UVA courts et longs) et sont souvent associés (gamme Caudalie, Galenic, Klorane, SoleilBiafine®..)

Quant aux écrans minéraux, ceux sont des poudres inertes, obtenues par broyage plus ou moins opaques aux rayonnements UVB, UVA, IR et visible. Ils agissent comme des écrans physiques entre la peau et les rayonnements solaires.

L'efficacité dépend du type et de la taille des particules. Le frein à l'utilisation des écrans solaires est lié à la taille des particules. Car en général, après l'application du produit, il reste une trace blanche sur la peau («masque de Pierrot»). Aujourd'hui, les nouvelles techniques de production et les nouvelles formulations galéniques permettent de diminuer la taille des particules et donc de réduire cet effet «trace blanche» sur la peau. Toutefois, cette réduction de taille, diminue la capacité de réflexion avec une baisse de protection contre les UVA et notamment les UVA1. C'est particulièrement le cas pour le dioxyde de titane et, moins pour le zinc. (les UVA1 sont les plus délétères)

Parmi les écrans minéraux, on retrouve:

- le dioxyde de titane (TiO₂) ++
- les oxydes de zinc (ZnO) ++
- les oxydes de fer
- les oxydes de magnésium
- les oxydes de mica
- les oxydes de talc

Les écrans minéraux sont très utilisés aujourd'hui, car ils ne pénètrent pas dans la peau et ne provoquent pas de réactions allergiques. Ils sont à privilégier chez les enfants et les femmes enceintes.

Les produits de protection solaire peuvent renfermer d'autres actifs complémentaires [48]. La plupart ont une action anti radicalaire, pour lutter contre la formation de radicaux libres dans les cellules humaines. Les anti oxydants sont les vitamines E et C (gamme Ducray, Nuxe, Polysianes®, SoleilBiafine® ou encore Uriage); certains extraits végétaux: polyphénols de pépins de raisin (Soleil Divin, Caudalie®), Uncaria tomentosa ou «liane du Pérou» (Galénic), cacao et jasmin (Nuxe) .. etc

Parmi la composition des PPS, on peut également retrouver des actifs hydratants tels que le beurre de karité (SoleilBiafine®), des aquaspongines (Uriage), des vinolevures (Caudalie), du monoï de Tahiti (Polysianes®). Il peut également y avoir des actifs accélérateurs/ sublimateurs de bronzage (Photoderm Bronz de Bioderma par exemple).

La fabrication d'un bon produit de protection solaire repose sur les excipients [41]. En effet ceux ci conditionnent les concentrations maximales en filtres (la puissance du produit), les propriétés d'étalement, la substantivité (capacité d'adhérence à la couche cornée) dont dépend la rémanence. L'excipient renferme aussi des conservateurs, des colorants et des parfums qui sont parfois à l'origine d'effets indésirables.

En terme d'efficacité, il conviendra de privilégier les produits de protection solaire renfermant une association de filtres organiques et inorganiques, avec des indices SPF clairement affichés sur les emballages des produits cosmétiques [54].

Qu'en est-il de la sécurité d'utilisation des produits de protection solaire [55,56]?

De nos jours, les écrans minéraux regroupent essentiellement le dioxyde de titane (TiO₂) et l'oxyde de zinc (ZnO) et ce sous forme de nanoparticules. Les nanoparticules correspondent à des matériaux de taille comprise entre 1 et 100 nanomètres. Leur utilisation croissante dans les écrans solaires est due à leur capacité de rendre la crème transparente suite à son application (contrairement à un effet blanc opaque). La littérature indique que des nanoparticules de dioxyde de titane ou d'oxyde de zinc exposées à des UV peuvent entraîner une production d'espèces réactives de l'oxygène et conduire à des lésions de l'ADN et d'être cancérigène si elles pénètrent dans l'organisme. Ces effets sont à relativiser car les nanoparticules appliquées sur la peau ne traversent pas ou que très peu la barrière cutanée.

De plus la formulation de l'enrobage (exemple: ajout d'enduit d'hydroxyde d'aluminium, de polymères ou d'oxydes inertes de silice) de ces nanoparticules permet de réduire davantage leur potentiel de génération d'espèces réactives de l'oxygène.

Toutefois certaines conditions telles que l'eau de piscine contenant des ions hypochlorite peuvent rompre l'intégrité du revêtement des nanoparticules.

Ces nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc ne présentent pas d'effets indésirables d'irritation cutanée, de corrosion, ni de pouvoir photosensibilisant.

Ainsi le bénéfice des écrans minéraux, qui protègent contre le risque de cancer cutané, est bien supérieur à leur non utilisation.

Concernant les filtres chimiques [57], ils sont connus depuis longtemps pour leur tendance à entraîner des phénomènes d'allergies cutanées (dermite de contact), d'irritation et de photosensibilité. Ces quelques cas d'intolérance cutanée ne posent pas de problème majeur dans la population générale au vu d'une très large utilisation, mais il faut en tenir compte chez des personnes plus sensibles (lucites idiopathiques). Toutefois on note une possibilité de réaction allergique croisée entre des patients allergiques au kétoprofène et utilisant un produit à base d'octocrylène alors que les deux molécules n'ont pas de parenté chimique.

La composition des PPS et la liste des filtres UV proscrits sont établis par le Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC). Ce comité donne son avis à la Commission européenne sur la sécurité d'utilisation des produits non alimentaires tels que les cosmétiques. Ainsi la composition des PPS est réglementée et des concentrations maximales en filtres UV sont émises lorsque c'est nécessaire. La liste des filtres UV autorisés est établie par le Règlement Cosmétique 1223/2009.

Au niveau systémique, les études montrent un faible risque de passage transcutané sauf avec la benzophénone-3, le 3-4-méthylbenzylidène (4-MBC), et le 3-benzylidène camphre (3MBC). Cependant il existe des moyens de limiter cette pénétration, soit par modification de l'excipient, soit par encapsulation des produits actifs dans des microsphères lipidiques. Par ailleurs, les travaux de Duracher et de Golmohammadzadeh et al. montrent qu'en fonction de la nature de l'encapsulation, la pénétration cutanée peut être augmentée. Il en va de même si les produits sont exposés aux rayons UV (c'est à dire dans des conditions normales d'utilisation), la pénétration peut être modifiée selon les filtres utilisés.

Qu'en est-il de l'effet perturbateur endocrinien des filtres chimiques?

Deux filtres: le 3-4-méthylbenzylidène, et le 3-benzylidène camphre ont été identifiés comme perturbateur endocrinien chez l'animal par voie orale chez une seule équipe scientifique. Seidlova-Wuttke ont également observé une action sur l'utérus et le vagin chez la rate suite à la prise prolongée de benzophénone-2 par voie orale.

Suite à un avis de la commission européenne, le 3-4-méthylbenzylidène, et le 3-benzylidène ont été retirés de la liste des filtres autorisés. D'autres filtres ont fait l'objet de nouvelles études et de nouvelles réglementations. Par exemple, l'Afssaps a recommandé de limiter l'usage de benzophénone-3 chez l'adulte à une concentration maximale de 6% en tant que filtre UV et de 0,5% en tant que protecteur des formules; et de ne pas utiliser chez les enfants de moins de 10 ans, une concentration de 6% dans les produits cosmétiques.

En conclusion, selon l'état actuel des connaissances, les filtres chimiques ne seraient plus responsables d'effets perturbateurs endocriniens car des études et des mesures de sécurité correspondantes ont été mises en place.

En règle générale, il convient de ne pas appliquer de produits de protection solaire (quelque soit sa composition) sur une peau lésée. Il s'agit d'un principe de précaution.

Toutefois il est souhaitable de:

- limiter la multiplication et la concentration des filtres chimiques dans la composition des PPS.
- limiter l'addition de filtres chimiques dans les autres produits cosmétiques, voire dans les produits industriels de façon à réduire la multiplication des sources de pénétration transcutané ainsi que la contamination de la biosphère et donc la chaîne alimentaire.

d) Pistes de future photo-protection solaire?

De nouvelles stratégies de photoprotection [51], [57] sont en cours de recherche. Elles ont pour but de moduler les capacités de photoprotection naturelle de l'Homme. Voici quelques exemples:

- Des essais portant sur l'induction d'une mélanogénèse via l'application de topiques composés d'oligonucléotides n'a pas montré d'intérêt chez l'Homme.
- D'autres molécules ont besoin de plus d'expérimentations avant qu'un bénéfice chez l'Homme puisse être obtenu. Des peptides de synthèse, analogue de l'alpha MSH, hormone inductrice de la mélanogénèse. Ces peptides peuvent stimuler la synthèse d'eumélanine, et davantage encore lors d'une exposition aux UV. Cependant des publications ont montré une multiplication et des modifications morphologiques de nævus. De même, il y a également eu un cas de mélanome après injection d'analogues d'alpha MSH. Il faut donc rester prudent et envisager des études complémentaires.
- En ce qui concerne, la voie de réparation des dommages photo-induits de l'ADN.
 - Des essais chez des patients atteints de XP, utilisant une lotion de T4 endonucléase V a montré une diminution de la survenue de nouvelles kératoses actiniques et de nouveaux carcinomes basocellulaires. Les endonucléases sont des enzymes de réparation des lésions photo-induites de l'ADN.
 - Dans le même domaine d'application, l'utilisation sur la peau de photolyase intégrée dans des liposomes, immédiatement appliquée après une exposition aux UVB réduirait le nombre de dimères et prévient la photo-immunosuppression.
Malheureusement, des confirmations sont nécessaire avant de voir leur usage étendu.
- La prise supplémentaire d'anti-oxydant par voie orale n'a non seulement pas été démontré chez le sujet sain, mais elle pourrait même avoir un effet délétère au long cours.
- Quand à la prise d'anti-inflammatoire, dans le but de prévenir les carcinomes cutanés et les mélanomes, elle a montré des résultats contradictoires, et ne peut donc pas être recommandée. Au contraire, les rétinoïdes peuvent avoir un intérêt dans les populations à haut risque de cancers cutanés (XP, NB, transplantés). Mais ces avantages ne peuvent sûrement pas être appliqués dans la population générale.

En conclusion, de nouveaux agents pharmacologiques sont en cours de recherches mais à l'heure actuelle, aucun d'entre eux n'a eu d'études assez concluantes pour être mis sur le marché. Certaines de ces molécules pourraient être utilisées en association aux filtres solaires et ainsi augmenter l'efficacité de la photo-protection.

III Prévention secondaire

A) Améliorer la stratégie de dépistage des cancers de la peau

1) Identifier les catégories de personnes à risque

La prévention secondaire consiste à agir à un stade précoce afin d'éviter le développement d'un cancer. La prévention secondaire [58] passe donc par la phase de dépistage. C'est pourquoi, dans un premier temps, il faut déjà cibler les personnes les plus à risque.

Les personnes devant particulièrement faire attention à leur peau ont:

- un phototype clair (peau claire, cheveux blonds ou roux, bronze difficilement)
- un grand nombre de grains de beauté (> ou égale à 50)
- de grands grains de beauté (> 5mm) et irréguliers
- un antécédent personnel et/ ou familial de mélanome
- un antécédent de coups de soleil sévères pendant l'enfance ou l'adolescence
- longtemps vécu dans un pays de forte exposition solaire
- un mode de vie (professionnel ou loisir) exposant à un rayonnement solaire intense
- sont immunodéprimés, ont reçu une greffe d'organe ou de moelle, ou sont atteints de certaines pathologies telles que XP, NB, albinisme, lupus.. etc
- recours à des médicaments photosensibilisants

Les personnes à risque et/ ou suspectant une lésion pouvant être cancéreuse doivent consulter leur médecin généraliste voire leur dermatologue afin que celui-ci confirme ou non l'hypothèse cancéreuse. Pour les personnes à risque, on recommande en général de consulter un dermatologue au moins une fois par an.

2) Démarche et conseils à suivre

a) Quels sont les signes d'alerte?

Lors de la prévention des cancers de la peau, il convient de surveiller ses grains de beauté. Mais comment différencier un grain de beauté bénin d'un mélanome?

Pour cela, il faut appliquer la stratégie du «vilain petit canard». En effet, sur un même individu tous les grains de beauté sont globalement semblables. Un grain de beauté qui serait un peu différent, deviendrait un grain de beauté à surveiller.

Il faut également être vigilant à tout changement. Une tache brune ou une modification de l'aspect d'un grain de beauté déjà existant doit alerter.

Pour suivre, l'évolution de ses grains de beauté, on peut s'appuyer sur la règle ABCDE:

- A pour Asymétrie: un grain de beauté doit être rond ou ovale avec des couleurs et des reliefs répartis de façon homogène.
- B pour Bord irréguliers: les bords ne doivent pas être déchiquetés, ni mal délimités.

- C pour Couleur non homogène: mélange de couleurs désorganisés (noir, bleu, marron, rouge ou blanc).
- D pour Diamètre: un grain de beauté bénin ne doit pas augmenter en diamètre.
- E pour Evolution: si un changement rapide de taille, de forme, de couleur et d'épaisseur survient, un cancer est à suspecter.

Pour illustrer la règle ABCDE, voici une photo d'un mélanome retrouvé sur le dos d'une patiente (*figure 25*) ainsi qu'un ensemble de photos comparatives (*figure 26*).



Figure 25: Lésion pigmentée évolutive, hétérogène en couleur avec apparition récente d'un nodule ulcéré [6]

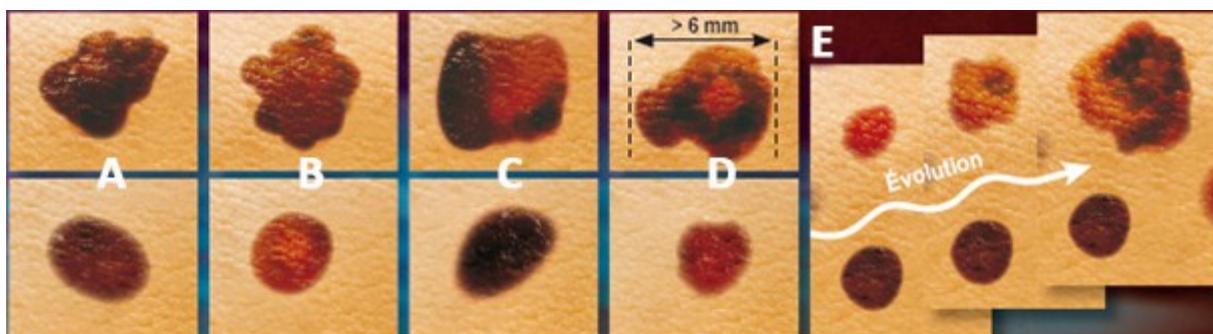


Figure 26: Comparaison d'images normales et d'images suspectes d'être un mélanome selon la règle ABCDE [59]

La présence d'un ou de plusieurs de ces signes ne signifie pas forcément que vous avez un mélanome, mais justifie de demander un avis médical sans attendre.

b) Eduquer les patients à l'autosurveillance de leur peau

L'auto-examen de la peau [60] consiste à analyser tous ses grains de beauté à l'œil nu. Chaque patient est capable de surveiller sa peau à partir de conseils d'un professionnel de santé, et notamment d'un dermatologue.

L'auto-examen se déroule en 8 étapes (figure 27). Après s'être déshabillé complètement, il s'agit pour le patient de s'auto-examiner attentivement:

- le visage, sans oublier les oreilles
- le cuir chevelu, à l'aide d'un sèche cheveux
- la paume et le dos des mains sans oublier les ongles, les avants bras
- les coudes, les bras, les aisselles
- le cou, la poitrine (en regardant bien sous les seins chez les femmes), et le ventre
- devant une glace, avec l'aide d'un miroir à main: nuque, épaules et dos.
- les fesses et la face postérieure des cuisses.
- en vous asseyant, la face antérieure des cuisses, les jambes, le dos et la plante des pieds, sans oublier les ongles et la région génitale à l'aide d'un miroir.



Figure 27: Synthèse de l'auto examen de la peau [60]

Il est recommandé, pour les personnes à risque, de réaliser cet auto-examen tous les 3 mois.

Lors d'un dépistage, si un dermatologue identifie une tache suspecte, il proposera plusieurs choix en fonction des cas. Soit de surveiller, soit de retirer cette lésion suspecte, sous anesthésie locale afin de l'analyser pour confirmer ou non le diagnostic.

c) Que faire en cas de grain de beauté qui saigne?

Si lorsque l'on s'écorche accidentellement un grain de beauté, celui ci se met à saigner [61], il ne faut pas forcément s'alarmer. Il faut surtout s'inquiéter lorsque le grain de beauté se met à saigner spontanément, sans traumatisme. Cela signifie peut être qu'une lésion bénigne se transforme ou bien ce peut être une lésion maligne qui dès son apparition se met à saigner.

Dans tous les cas, il convient, dans un premier temps de désinfecter localement avec un antiseptique et de poser un pansement. Et dans un deuxième temps, de consulter un dermatologue dans les plus brefs délais. Celui ci posera un diagnostic par le biais d'un examen approfondi de la lésion et de l'ensemble de la peau du patient.

Se rassurer avant le rendez vous si:

- grain de beauté présent depuis longtemps
- pas de modification récente
- notion de traumatisme

d) Combattre les idées reçues

- «Il faut arrêter de se protéger du soleil lorsque l'on est bronzé»: c'est FAUX!
Il faut toujours continuer à se protéger du soleil [47]. Le bronzage est certes une barrière naturelle contre les UV mais cette barrière reste superficielle, et elle ne filtre qu'une partie des UV. On réduit le risque de coups de soleil mais la peau n'est pas protégée du vieillissement cutané, ni du risque de cancer.
- «La crème solaire suffit à protéger votre peau du soleil»: c'est FAUX!
Les produits de protection solaire sont complémentaires aux autres moyens de photo-protection dont notamment la protection vestimentaire (tee-shirt et chapeau). Les produits solaires les plus efficaces ne filtrent pas totalement les UV, notamment les UVA.
- «Les auto-bronzants et les compléments alimentaires protègent du soleil»: c'est FAUX! Ils permettent d'avoir un teint halé du fait de leur propriétés de colorants (carotènes) mais ne sont pas protecteurs face aux rayons du soleil.
- «Les enfants doivent être protégés du soleil en fonction de leur phototype»: c'est FAUX! Quelque soit leur phototype, les enfants doivent être mieux protégés que les adultes. Car, leur peau est plus fine et plus fragile que celle d'un adulte. De plus, une exposition excessive aux UV pendant l'enfance, augmente le risque de mélanome et de CBC à l'âge adulte.
- «Toutes les lésions présentes sur la peau sont forcément des grains de beauté»: c'est FAUX! [61]. En effet, on peut trouver des kératoses séborrhéiques. Ce sont des lésions bénignes, plus ou moins inesthétiques, qui peuvent parfois ressembler à un nævus, mais elles ne se transforment jamais. Il y a également les lentigos solaires. Ce sont de petites taches qui apparaissent sur les zones du corps fortement exposées au soleil (mains, visage, dos..)

B) Démarche à adopter suite à l'apparition d'un coup de soleil

1) Qu'est ce qu'un coup de soleil?

Un coup de soleil ou «érythème actinique» est une réaction photo-toxique aiguë principalement due aux UVB. Sa gravité dépend de son étendue, de son intensité, de sa localisation et de l'âge du sujet. Il est toujours situé sur les zones non ou mal protégées par les vêtements.

Physiologiquement, l'érythème actinique se caractérise par une vasodilatation du derme et la présence de kératinocytes en apoptose dans l'épiderme. On les appelle des sunburn cells [62]. L'érythème est dû au relargage de médiateurs de l'inflammation (prostaglandines) suite à l'agression des vaisseaux dermiques et des kératinocytes par les UV.

Le coup de soleil peut se manifester sous forme d'une brûlure du premier degré. Celle-ci est caractérisée par une lésion rose pâle à rouge vif, plus ou moins douloureuses, touchant l'épiderme superficiel. La brûlure atteint son maximum dans

les 8 à 24h suivant l'exposition solaire. En général, une desquamation plus ou moins importante survient peu après. Le guérison sous forme de pigmentation tardive ou de bronzage s'effectue en quelques jours (entre 2 jours et une semaine).

Parfois, des phlyctènes apparaissent sur la peau. C'est le signe d'une brûlure du second degré superficiel. Ici, la totalité de l'épiderme est atteinte et la cicatrisation est donc plus longue (1 à 2 semaines). Une brûlure plus grave et étendue ne pourra pas être prise en charge à l'officine. Il s'agira dans ce cas d'orienter le patient vers l'hôpital.

A l'officine, seuls les brûlures superficielles de premier et de deuxième degrés superficiel peuvent être prise en charge (moins de 10% de la surface corporelle d'un adulte et moins de 5% chez un jeune enfant et un sujet âgé). Toutefois si une brûlure survient au niveau de la main, du visage, du pied et des organes génitaux ou que des complications sévères surviennent telles qu'une septicémie, un état de choc circulatoire ou des contractures imposant un geste chirurgicale, une hospitalisation sera alors nécessaire.

Parfois des signes généraux tels que céphalée, fièvre et malaise apparaissent. Ce sont les premiers signes d'un coup de chaleur ou d'une déshydratation.

Suite à un coup de soleil, peuvent apparaître et persister des lentigines (macules pigmentées brunâtres), notamment sur le dos [39] (figure 28, 29). Une répétition de ce type de situations peut entraîner un vieillissement cutané prématuré et augmenter le risque de développer un cancer de la peau, notamment de mélanome.

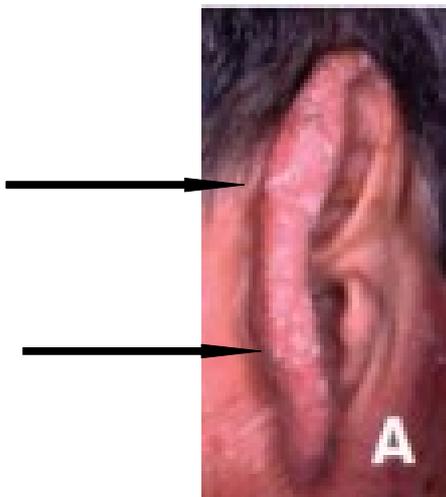


Figure 29:
Lésion de
kératose
actinique [63]

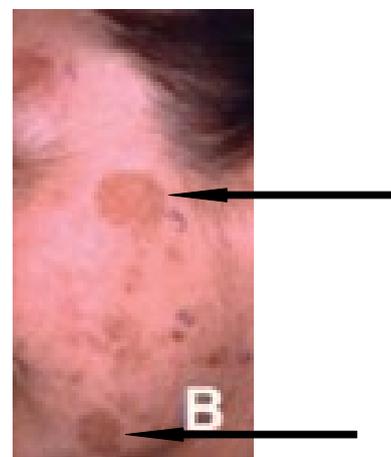


Figure 28:
Lésion de
lentigo solaire
[63]

2) Premier réflexe: refroidir

Toute brûlure superficielle est à risque de constituer une porte d'entrée aux infections, surtout s'il y a présence de phlyctènes. Donc dans un premier temps, face à un coup de soleil, il est important de refroidir la lésion. Cela permet d'éviter à cette dernière de s'étendre davantage et de calmer un peu la douleur.

Nous conseillerons donc au patient de prendre une douche ou un bain frais pendant une quinzaine de minutes, à condition qu'il ne ressente ni fièvre, ni frissons (attention à l'hypothermie). Si la brûlure est peu étendue, l'application d'un linge mouillé ou des compresses humides (mais non glacées) pendant 15 à 30 minutes sera privilégiée. De plus, le patient doit boire de l'eau régulièrement afin de lutter contre une éventuelle déshydratation.

Quelle est la conduite à tenir chez l'enfant? [62] Elle est assez semblable à celle de l'adulte mais nécessite davantage de surveillance:

- Placer l'enfant à l'ombre, dans un espace frais.
- Rafraîchir la lésion avec des compresses imprégnées d'eau fraîches (non glacées) ou lui faire prendre un bain avec une température légèrement inférieure à celle de l'enfant.
- S'il s'agit d'un nourrisson présentant un coup de chaleur, il faudra le réhydrater par petites gorgées répétées d'eau.
- Nettoyer la lésion tous les jours avec de l'eau et du savon.
- Ne pas exposer la lésion jusqu'à cicatrisation complète.
- Réévaluer les moyens de photoprotection solaire pour les prochaines expositions.

3) Utilisation et choix de cosmétiques adaptés

Les topiques [39] permettent de soulager rapidement en apportant un effet frais et en diminuant le prurit. Pour cela, il faut choisir des produits cosmétiques adaptés au besoin du patient.

La formulation galénique et la composition d'un produit cosmétique lui permettent de moduler ses propriétés.

Tout d'abord, la forme émulsion permet de soulager la douleur, de favoriser la réparation cutanée et procurent une sensation de fraîcheur.

Exemples de cosmétiques de type émulsion:

- la trolamine (Biafine®, Lamiderm®): elle favorise la régénération cellulaire lorsqu'elle est associée [64] à des acides gras
- l'allantoïne (Urgo Brulure® émulsion): favorise la régénération cellulaire
- la vitamine E : anti oxydant
- l'extrait de calendula : cicatrisant, apaisant et antiseptique
- l'aloë vera : cicatrisant, anti-inflammatoire.

Ensuite, viennent les sprays. Ces derniers permettent, en diffusant une brume ou une mousse, une application sur l'épiderme tout en limitant le contact avec la zone douloureuse. Ils ont une action apaisante et hydratante.

Exemples de cosmétiques de type spray:

- le bisabolol (Apaisyl coup de soleil®): propriétés calmantes
- la glycérine: propriétés hydratante, anti dessèchement, et évite la sensation de tiraillement
- le dexpanthénol (provitamine B5 – Bepanthen spray mousse®): se transforme au contact de la peau en acide pantothénique (vitamine B5) qui intervient dans le processus de réparation et de renouvellement de l'épiderme.

4) Les pansements utiles

- Les hydrogels (Osmo Soft®): ils ont des propriétés osmotiques. C'est à dire qu'ils possèdent un pouvoir rafraîchissant immédiat, en limitant l'élévation de température, ainsi qu'un pouvoir réhydratant grâce à leur capacité de rétention d'eau. Pour leur utilisation, on conseille de répéter leur application 2 à 3 fois par jour. Appliquer par massages légers sur toute la surface du coup de soleil.
- Les lingettes (Quies Flash Fresh Brûlures®, Pharmadose Brûlure®): procurent un soulagement immédiat en cas de brûlures superficielles modérées. Elles doivent être utilisées sur une peau non suintante et dépourvue de plaie. Elles sont enrichies en aloe vera, en huile d'argan et/ ou en allantoiné aux propriétés calmantes et cicatrisantes.
- Les tulles gras ou les pansements hydrocolloïdes vaselinés: peuvent être utilisés en cas de phlyctènes, après nettoyage de la brûlure avec du sérum physiologique ou un antiseptique incolore. Ils permettent une cicatrisation en milieu humide et n'adhèrent pas à la brûlure.

5) Les antalgiques

Dans les cas où le coup de soleil serait vraiment douloureux, le patient a accès à des antalgiques [65] tel que le paracétamol, l'aspirine ou des anti-inflammatoire non stéroïdiens. Tout cela, en respectant les contre indications, les intervalles de prises et les doses maximales selon l'âge et le poids du patient.

Paracétamol:

- posologie adulte: 500mg à 1g/prise (max 4g/j) – Espacer de 4 à 6h
- posologie enfant: 15mg/Kg/prise soit 60 mg/Kg/j répartie en 4 prises – Espacer toutes les 6h
- contre indication: insuffisance hépatocellulaire – hypersensibilité connue au paracétamol

Aspirine et salicylés:

- posologie adulte: 500mg à 1g/prise – 1 à 3 fois/jour – Espacer toutes les 6h
- posologie enfant: 25 à 50mg/Kg/j en 4 à 6 prises – Espacer toutes les 6h
- contre indication: allergie à l'aspirine et aux salicylés – maladies ulcéreuses gastroduodénales – grossesse au 3^e trimestre – maladies hémorragiques – risques hémorragiques – association aux AVK (avec salicylés à forte dose) et au méthotrexate à forte dose

AINS (Ibuprofène):

- posologie adulte: 200 ou 400 mg/prise (max 1,2g/jour) - Espacer toutes les 6h
- posologie enfant: 20 à 30mg/Kg/j en 4 prises à espacer toutes les 6h
- contre indication: allergie à l'ibuprofène ou aux AINS apparentés ou à l'aspirine - enfant de moins de 3 mois – ulcère gastroduodéal en évolution – grossesse au premier trimestre – allaitement – insuffisance hépatocellulaire sévère – insuffisance rénale sévère – lupus érythémateux disséminé

6) L'homéopathie

Dans le cas présent, l'homéopathie [39] a une visée complémentaire et non pas une action curative.

- En cas de brûlure du 1^{er} degré, les souches homéopathiques indiquées sont:
 - Apis mellifica 9CH: 5 granules toutes les 2h en cas de peau rosée, douloureuse, piquante, oedématiée, lorsque les symptômes sont améliorés par des applications d'eau froide
 - Belladonna 5CH: 5 granules toutes les 2h lorsque la peau est rouge, brûlante, dégageant de la chaleur

- En cas de brûlure du 2^e degré, avec présence de phlyctènes, on peut proposer:
 - Cantharis 5CH: 5 granules 3 fois par jour en présence de vésicules importantes, douloureuses, remplies de liquide séreux
 - Pyrogenium 9CH: 5 granules, 2 fois par jour, s'il y a un risque d'infection

- En usage locale, il existe aussi des spécialités homéopathiques telles que:
 - Cicaderma®, Homeoplasmine (CI avant 30 mois), crème au Calendula® ...etc

7) Les huiles essentielles

Certaines huiles essentielles peuvent également être recommandées en cas de brûlure, telles que:

- La lavande officinale: 2 gouttes diluées dans un extrait lipidique de millepertuis appliqué en massage léger sur le coup de soleil
- Puressentiel coups de soleil® [66]: contient des huiles essentielles antiseptiques, anti-inflammatoires, rafraîchissantes, calmantes et cicatrisantes (arbre à thé, géranium, lavande aspic, lavandin super, héliochryse italienne, niaouli, cyprès, eucalyptus citronné).
- Solvarome® [67]: composé de 7 huiles essentielles (lavande vraie, geranium rosat, romarin officinal, thym, cyprès, sauge officinale, sarriettes).

Ce qu'il faut surtout retenir dans la conduite à tenir après apparition d'un coup de soleil, c'est qu'il faut éviter d'exposer à nouveau cette zone de peau au soleil sous peine d'aggraver la situation. Et surveiller l'évolution de la lésion.

C) Prise en charge des kératoses actiniques

La stratégie de prévention des cancers de la peau passe également par la surveillance des kératoses actiniques.

Les kératoses actiniques sont des lésions précancéreuses qui se développent suite à des expositions solaires chroniques. Les sujets les plus à risque sont les individus de phototypes clairs très souvent exposés au soleil et les personnes âgées.

Ces lésions peuvent régresser spontanément ou évoluer vers un carcinome épidermoïde, voire en carcinome épidermoïde invasif même si ce dernier cas reste rare. En prévention d'une transformation maligne, il est recommandé de consulter un dermatologue pour que celui-ci propose de mettre en place le traitement le plus adapté. Parmi les différentes modalités thérapeutiques [68], on trouve l'azote liquide (cryothérapie) à utiliser en cas de lésion unique ou peu nombreuses. Ensuite, il y a le 5 Fluoro-uracile (5FU, chimiothérapie locale), l'imiquimod (immunomodulateur locale), la photothérapie dynamique (P.D.T). Le mébutate d'ingenol (Picato® gel, inducteur de mort cellulaire) a vu son AMM suspendu provisoirement en raison d'une balance bénéfice/risque défavorable. Selon de récentes études, ce dernier augmenterait les risques de développer un cancer de la peau sur les zones traitées avec ce médicament.

Un suivi régulier sera nécessaire afin de surveiller toute apparition de nouvelles lésions de kératose actinique.

IV Le rôle des professionnels de santé dans la stratégie de prévention et de dépistage des cancers de la peau

A) Le rôle du pharmacien

1) Mettre en garde face aux situations à risque

a) Limiter l'usage des cabines UV

Les ultra violet artificiels ont été reconnu comme cancérigènes pour l'homme en 2009 par le CIRC [69]. Les cabines de bronzage ont longtemps été plébiscité pour favoriser le bronzage de la peau et donc par un effet de mode, beaucoup de personnes y ont eu recours (*figure 30*).



Figure 30: Cabine UV [71]

Toutefois, aujourd'hui, il est clairement reconnu que les UV artificiels ne sont pas bons pour notre peau. Ils favorisent un vieillissement cutané prématuré et ne préparent pas la peau au soleil. En effet, lors d'une telle exposition, notre peau est soumise essentiellement à des rayons UVA qui pénètrent facilement la peau et dont les lésions cellulaires sont difficilement réparables. Plusieurs études ont mis en évidence le risque de développer un cancer de la peau suite à une exposition aux UV artificiels, surtout pour des expositions commencées avant l'âge de 30 ans.

Même si l'exposition aux UV artificiels n'entraîne pas de coups de soleil, cela ne signifie pas pour autant que la peau est protégée. En effet, l'absence de coups de soleil est expliquée par la faible quantité d'UVB émis dans les cabines UV. Cela signifie également que les UV artificiels ne protègent pas la peau du soleil car ils ne permettent pas l'étape d'épaississement de l'épiderme.

Dans les années 1980-1990, la France faisait partie des premiers pays à mettre en place des réglementations sur l'utilisation du bronzage artificiel. Parmi ces mesures, nous pouvons citer l'interdiction de l'usage des cabines UV aux moins de 18 ans, l'interdiction des appareils en accès libre, l'obligation de déclarations des installations, de formation des exploitants et d'information des utilisateurs.

De nouvelles réglementation de l'Anses [70] (Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation de l'environnement et du travail) se sont ajoutées, suite à l'article 21 de la loi n°2016-41 du 16 janvier 2016. Cette loi dite de modernisation du système de santé, a promulgué de nouvelles restrictions telles que l'interdiction de

commercialisation des appareils hors usage professionnel, et différentes interdictions contre leur promotion.

L'objectif de la réglementation française est de mieux encadrer l'activité tant sur les appareils que sur la formation des professionnels. Même si la sécurité et l'information sont les axes prioritaires dans cette démarche de prévention, le risque de développer un cancer de la peau n'est pas éliminé.

b) Conseils sur les produits auto-bronzants

Il existe sur le marché de nombreux compléments alimentaires à visée auto-bronzante. Tous ne se valent pas. Il faut également mettre en garde les patients qui verraient dans ses produits une protection contre les UV.

Les auto-bronzants sont des moyens de coloration superficielle de l'épiderme avec une persistance dans le temps variable selon les produits. Ils permettent à la peau d'avoir un effet «bonne mine».

Il existe différents types de substances actives [72] permettant de colorer la peau artificiellement telles que:

- Des colorants directs, les plus anciens, souvent d'origine végétale telle que les naphthoquinones (juglone du noyer), les tanins et l'acide gallique du marron d'Inde et du ratahnhia, les colorants du thé noir. Elles sont contenues dans des extraits alcooliques ou des infusions diverses. Ces substances colorent uniquement la première couche de cellules desquamantes de la peau ce qui rend la coloration «fragile». La coloration part au premier lavage.
- Les précurseurs de mélanine tels que le 5,6-indole-quinone ont, en théorie, la capacité de colorer la kératine de l'épiderme comme ils le font pour les cheveux où ils donnent une coloration semi permanente à développement progressif. Cependant, des toilettes quotidiennes diminuent leur efficacité.
- Les mélanines artificielles (mélanoïdines) dérivés de l'aloïne ou de dérivés du tournesol sont aussi des colorants plus ou moins superficiels. Ils sont au départ incolores puis la coloration apparaît progressivement via la formation lente de polymère. La coloration se fait uniquement au niveau de la couche cornée via une réaction entre les composés cétoniques ou aldéhydiques et les acides aminés de la peau.
- Puis, on trouve les compléments alimentaires à base de caroténoïdes dont notamment le plus connu et le plus utilisé qui est le bêta-carotène. Ce sont des colorants jaune orangé voire rouge. Ils s'accumulent dans les graisses sous cutanées ce qui génèrent un effet teinté à la peau. Au delà de la coloration de la peau, ces compléments alimentaires ont aussi des propriétés antioxydantes qui permettent de lutter contre les radicaux libres (B-carotène, lycopène) et aussi anti-irritants. Comme exemple, nous pouvons citer : Doriancé® autobronzant (phytopigments extraits de microalgues et d'extrait de paprika) ; Les gélules Eclats Soleil (Riviera Tan®: vitamines A, C, E, lycopène, caroténoïdes, gluconate de cuivre, huiles riches en acide gras w3 et w6).

- Et enfin, les 2 actifs les plus performants sont le DHA (Dihydroxyacétone), suivi de l'érythrulose, à condition d'être associée au DHA. Le DHA permet une coloration superficielle assez rapide (environ 6h) mais relativement permanente. Elle disparaît progressivement en fonction du renouvellement des cellules cornées. Un lavage simple (pas de friction, ni de gommage intense) n'attaque pas la coloration. Toutefois des zones plus foncées peuvent apparaître (genoux, coudes, talons). Cela s'explique par le fait que la coloration est plus intense dans les zones où les cellules de la couche cornée sont plus nombreuses.

De nombreuses études ont montré que ces produits auto-bronzants ne permettent pas de protéger la peau. En effet, des produits à base de 3% de DHA sont équivalents un FPS de 3. Quant à une formulation à base de 20% de DHA appliquée 2 fois sur 3 zones de l'avant bras, on a retrouvé un FPS de 3 à J1, J2, J5 diminuant à 1,7 à J7. Ce qui montre que la concentration en DHA ne protège pas des rayons UV.

Il est donc primordial d'ajouter des filtres solaires dans les produits revendiquant un bronzage et qui sont susceptibles d'être utilisés durant les périodes de fort ensoleillement. Or, en pharmacie, on retrouve exclusivement des produits à base de DHA sans filtres solaires tels que: Avène auto-bronzant; Anthélios® La Roche-Posay; Capital Soleil auto-bronzant, Vichy).

De plus, concernant les produits à base de DHA, on leur reproche de modifier le diagnostic de mélanome malin en interférant avec la capacité de coloration de la peau.

Conseils d'utilisation des auto-bronzants:

Le COLIPA recommande d'utiliser des crèmes pour le visage et d'utiliser plutôt des laits auto-bronzants pour le corps, en adaptant les concentrations de DHA en fonction du phototype des individus. Soit pour les peaux claires (phototypes I à II), une concentration entre 3 et 5 % de DHA; pour les peaux mates (phototypes III à IV), une concentration entre 5 et 10% de DHA ; et 1 à 2% de DHA dans les produits de soin.

En pratique, il vaut mieux utiliser un produit peu concentré tous les jours pendant plusieurs jours que d'avoir recours à un produit très concentré en une seule application. Cette technique permet d'avoir un «bronzage» plus homogène et dure plus longtemps en se renouvelant chaque jour. (Une coloration unique n'est à réserver que pour l'obtention d'une coloration presque immédiate (en 2 à 6h) comme par exemple pour le temps d'une soirée).

De plus, il faut également mettre en garde contre l'utilisation de certains produits [42] tels que des filtres naturels (huile de coco, d'olive, d'arachide, de tournesol, de sésame) et des activateurs de bronzage (essences de citron, huile de bergamote, méthoxypsoralène et bergaptène) qui peuvent être photoallergisants.

Cas des patients atteints de dermatoses photo-induite:

Pour les patients atteints de photodermatose, il est possible d'utiliser une photo-protection active interne en plus des règles de photo-protection classique. On retrouve notamment des médicaments à base de chloroquine et de ses dérivés tel que Nivaquine® et Plaquénil®. Ils possèdent tous les deux une AMM dans la prévention des lucites. Le traitement doit être débuté 7 jours avant le début de

l'exposition solaire et être poursuivi pendant les 15 premiers jours (le temps qu'apparaisse un bronzage). Mais ces traitements sont souvent insuffisants pour traiter les lésions et on peut alors recourir à la PUVAthérapie ou à la photothérapie par UVB. Toutefois, le recours à la photothérapie n'est pas sans risque et des mesures de précaution doivent être prises pour éviter les effets indésirables, notamment du type coup de soleil, cataracte et cancer de la peau.

Le risque de cancer cutané avec la photothérapie est cumulatif, comme avec le soleil [73]. Ce risque augmente quand la dose cumulée totale d'UVA dépasse 1500 J/cm et quand le nombre de séances est supérieur à 150 – 200 séances reçues au cours d'une vie.

c) Conseils de préparation de la peau au soleil

Dans l'idéal, la préparation de la peau au soleil doit commencer plusieurs semaines avant le début de l'exposition. Le but est de laisser le temps aux substances actives d'agir sur la peau. De plus, il faut veiller à bien hydrater sa peau par voie orale, en buvant de l'eau régulièrement et par voie locale, en utilisant des crèmes hydratantes adaptées.

Il est utile de conseiller aux patients des compléments alimentaires dont les ingrédients ont fait la preuve scientifique de leur bienfait (ou efficacité).

Les actifs retrouvés dans les compléments alimentaires pour la préparation solaire sont de deux types:

- des substances antiradicalaires telles que vitamines C et E, dérivés de la vitamine A (bêta-carotène, lutéine...) et oligoéléments (sélénium, zinc)
- des probiotiques, comme *Lactobacillus johnsonii*, qui aident à renforcer les défenses cellulaires de la peau altérée par les UV. Cette bactérie agit en accélérant la régénération cellulaire, qui a lieu en 4 jours au lieu de 10, grâce à une meilleure récupération de la fonctionnalité des cellules de Langerhans.

Il est primordial d'assurer un bénéfice risque optimal en utilisant des compléments alimentaires qui ont fait leur preuve et en réduisant les risques d'effets indésirables liés à une peau non préparée au soleil.

De nombreuses études menées chez l'animal montrent un bénéfice potentiel du pouvoir antioxydant de la vitamine C, de la vitamine E et des caroténoïdes dans la réduction du stress oxydatif dû à l'exposition aux UV et ainsi d'alléger leurs effets délétères sur l'ADN.

Toutefois les travaux réalisés chez l'homme sont assez rares. Depuis les années 2000, certains articles scientifiques apportent des arguments convaincants. C'est le cas par exemple d'une étude de D. Bouilly-Gauthier, réalisée sur 139 patients qui montre qu'une supplémentation nutritionnelle à base d'un probiotique spécifique et de caroténoïdes réduit les dommages cutanés générés par une exposition aux UV. Cette supplémentation permettrait notamment de diminuer l'intensité des «coups de soleil» [74].

Remarque: La supplémentation en antioxydant dans le but d'avoir une photoprotection est à mettre en place au cas par cas [75]. En effet, selon certaines études, la prise de compléments alimentaires à base d'antioxydants au long cours entraînerait une augmentation du risque de cancer de la peau, notamment chez les personnes ayant des lésions dysplasiques cutanées. Seuls les personnes ayant des taux bas en antioxydant auraient une diminution de leur risque de cancer de la peau en cas de supplémentation.

Par conséquent il est préférable de recommander de consommer des fruits et légumes en quantité suffisante. Dans le cas où ça ne serait pas possible, les cures d'antioxydants ne doivent pas être poursuivies au long cours. Il faut également informer sur les risques de suppléments multiples qu'ils seraient tentés de prendre au cours de l'année du fait de la diversité du marché des compléments alimentaires.

De plus, l'apport d'antioxydants est à déconseiller chez les enfants et les adolescents par manque d'études dans cette classe d'âge.

d) Conduite à tenir en cas d'utilisation de médicaments photosensibilisants et/ ou carcinogènes

Cas des médicaments photosensibilisants:

En cas de dispensation de médicaments photosensibilisants, le pharmacien devra mettre en garde le patient quant aux risques associés. En cas d'utilisation de médicaments photosensibilisants, le patient ne devra pas s'exposer au soleil. Dans le cas où une exposition solaire ne serait pas évitable, il est recommandé de mettre en place des mesures efficaces de photoprotection pendant la durée du traitement en cause, voire de continuer cette protection quelques temps après l'arrêt du traitement (photoprotection vestimentaire, produit de protection solaire, stick à lèvres.. etc). [76]

Cas des médicaments à risque cancérigène:

Il est conseillé au patient utilisant de tels médicaments d'appliquer les conseils de photoprotection, de surveiller régulièrement leur peau et de consulter un dermatologue autant que nécessaire.

Nous pouvons citer l'exemple des médicaments anti BRAF (exemple: vémurafenib) qui sont utilisés dans la prise en charge des mélanomes de stade avancé [23]. Il s'agit d'un anticancéreux inhibiteur de protéine kinase B-raf, responsable de la prolifération anarchique des cellules du mélanome. La surveillance de ces médicaments exigent un contrôle dermatologique avant le début du traitement, tous les 2 mois pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après son arrêt.

e) Dépigmentation et cancer cutané

Les produits cosmétiques à visée dépigmentant sont suspectés de favoriser l'apparition de cancers cutanés, notamment de carcinome épidermoïde [77]. Ces produits cosmétiques sont surtout utilisés dans la population subsaharienne. Toutefois le faible nombre de cas retrouvés dans la littérature ne permet pas de certifier ce risque. Néanmoins, il convient, devant toute personne utilisant des produits dépigmentants de la mettre en garde par le biais de messages éducatifs et de conseils de photoprotection solaire. De plus, si une ulcération survient, une biopsie sera nécessaire, notamment pour des lésions localisées au niveau des cervicales. Les conséquences d'une dépigmentation sans précaution peuvent entraîner, hormis les cancers, de graves problèmes inesthétiques (*figure 31*).

Voici quelques exemple de dépigmentants autorisés en France [78,79,80]: le méquinol (monométhyl éther de l'hydroquinone); l'acide azélaïque, le rétinaldéhyde, l'acide glycolique ... etc.

D'autres substances font également parties de la composition de certains cosmétiques dépigmentants [80] tels que l'acide kojique, l'acide ascorbique, l'extrait de réglisse, l'arbutine.. toutefois peu d'études peuvent confirmer d'une part leur efficacité et d'autre part leur innocuité.

A noter l'hydroquinone est interdite depuis 2001 dans tous les produits dermocosmétiques en raison de son action cytotoxique et potentiellement mutagène.

Toutefois il convient de rester prudent [78] quant à la composition des produits dépigmentants non produit en France car il n'existe pas de réglementation de composition uniforme d'un pays à l'autre. A titre d'exemple, l'acide kojique [81], très longtemps utilisé au Japon dans les soins éclaircissants, a été interdit dans ce pays car il était suspecté d'avoir des effets mutagènes chez la souris. Or en France, il est souvent présent dans les cosmétiques (notamment suite à l'interdiction de l'hydroquinone).



Figure 31: Ulcération bourgeonnante liée à l'utilisation au long cours d'un dépigmentant [78]

f) Tatouage et cancer cutané

La possibilité de développer un cancer de la peau suite à la réalisation d'un tatouage est peu fréquent. [82,83] De plus, il s'agirait davantage de kératoacanthome. C'est une variante de carcinome épidermoïde, de malignité intermédiaire. Ces cancers auraient tendance à se développer exclusivement sur des tatouages de couleur rouge, dans un délais assez court (quelques semaines à quelques mois) après leur réalisation (*figure 32*).

Cela pourrait être due à une réaction avec un composé présent dans l'encre ou un produit de dégradation in situ. Fraga et al. pensent qu'il s'agit d'une réaction de défense de la peau. Cette dernière éliminerait des substances contenues dans l'encre ou bien du tissu endommagé en augmentant la prolifération des cellules du tissu annexiel.

En cas de suspicion de cancers de la peau, il est conseillé au patient de se rendre

chez son dermatologue afin que celui ci procède à une analyse de la lésion et adapte la conduite à tenir. Par la suite, le suivi de ces patients est indispensable car il y a un risque de récurrence.



Figure 32: Lésions kératosiques multiples restreintes aux tracés rouge du tatouage [83]

2) Stratégie nationale de prévention du cancer de la peau

a) Plan cancer

Au niveau national, il existe des stratégies mises en place pour améliorer le dépistage des cancers de la peau. Cela se manifeste via le plan cancer 2014-2019 qui a pour objectif de diminuer de moitié le nombre de décès liés à des facteurs de risque évitables en 20 ans. [84]

Cette stratégie est basée sur l'amélioration de la coordination des professionnels de santé, et qui passe notamment par la télémédecine. Des expérimentations [85] de télé-expertise se sont mises en place notamment en région Rhône-Alpes, en Corse et en Picardie avec pour but d'augmenter le dépistage des cancers cutanés.

Il y a également, à l'échelon national, un autre projet qui a le même but, même s'il n'est pas spécifique du cancer de la peau [86]. Il s'agit de «Ma santé 2022». C'est un engagement collectif proposé par le ministère des Solidarités et de la Santé. Il vise à réduire les déserts médicaux, à augmenter la prévention et permettre un accès à des soins de qualité. Pour cela, le ministère va revoir l'organisation de l'offre de soin sur tout le territoire national, tant sur le plan privé que public. Il y aura une meilleure coordination des professionnels de santé avec la création des Communautés Professionnelles Territoriales de Santé (CPTS), de nouveaux postes, et une réforme des études médicales.

b) Les missions de santé publique du pharmacien

Les missions des professionnels de santé et notamment du pharmacien, sont multiples. Dans le cadre de la prévention et du dépistage de pathologies, le pharmacien a également son rôle à jouer. Il a un devoir de sensibilisation et d'information. Cela passe par différents types d'action [87] tels que:

- la participation à des campagnes de santé publique
- la transmission d'informations scientifiques validées en utilisant un vocabulaire adapté à ses patients afin de les informer sur les moyens de prévention et de

dépistage

- la remise de brochures qui illustrent et résument les messages clés
- le repérage des patients à risque et leur orientation vers une consultation médicale ou vers une campagne de dépistage pour une pathologie donnée

Ces missions de santé publique s'appliquent à la prévention du cancer de la peau. Cela s'applique davantage dans les déserts médicaux. En France, il existe des zones où les délais d'attente s'allongent et les conditions d'accès aux spécialistes sont compliquées. Cela peut s'expliquer par l'éloignement des spécialistes des zones rurales contrairement aux zones urbaines, et une diminution du nombre ou une indisponibilité des spécialistes.

Alors que la moyenne nationale d'accès à un spécialiste est de 5 actes/an/habitant, il existe des zones isolées où ce chiffre est inférieur à 2,5 actes/an/habitant [88]. La piste du développement de la télémédecine dans les zones isolées paraît être une bonne stratégie dans la lutte contre le cancer de la peau afin d'avoir accès à un dermatologue dans les meilleurs délais et de bénéficier d'une prise en charge précoce.

c) Semaine de dépistage

Il existe une campagne de prévention et de dépistage des cancers de la peau en France [89]. C'est le syndicat national des dermatologues vénérologues qui en est le fondateur depuis 1998. A l'origine, il s'agissait d'une journée mais depuis 2017, cette action de dépistage se déroule pendant une semaine. En 2019, elle a eu lieu du 20 au 24 mai.

Les professionnels de santé doivent informer et encourager les patients, notamment les plus à risque de cancers de la peau, d'y participer. D'autant plus que cette démarche est gratuite et anonyme.

Les résultats de ces campagnes de dépistage sont plutôt concluantes. Par exemple, lors de la campagne de 2015, environ 2650 lésions cancéreuses ont pu être diagnostiquées avec environ 2 000 carcinomes basocellulaires, 500 mélanomes et 140 carcinomes épidermoïdes.

3) Le développement de nouveaux outils

a) La place de la télémédecine dans le dépistage

Selon l'OMS, la télémédecine se définit «comme une pratique médicale utilisant des technologies interactives de communication visuelle ou auditive avec transfert de données médicales» [90].

La télémédecine représente un outil intéressant dans la prévention des cancers de la peau. En raison des nombreux déserts médicaux et des longs délais d'attente dans certaines régions pour avoir accès à un dermatologue, et également à cause des enjeux économiques que représentent les frais de déplacements utiles ou non selon les cas (cancer de la peau suspecté ou avéré). Du point de vue économique, la prise en charge d'un cancer de la peau entraîne également des frais et des dépenses importantes en terme de sécurité sociale. Par conséquent, prévenir un cancer de la peau permettrait, non seulement d'avoir un meilleur pronostic et également de faire des économies.

Historique de la télémédecine:

- En 2009, avec la loi HPST (Hôpital Patient Santé Territoire), la télémédecine a été introduite dans la réglementation française. L'objectif était de lutter contre les déserts médicaux en modifiant l'exercice médical.
La télémédecine se décline en 5 actes: télé-consultation, télé-expertise, télésurveillance, téléassistance, et régulation médicale. Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéresserons uniquement à la télé-expertise et à la télé-consultation qui sont davantage utilisées dans le domaine de la dermatologie.
- Dans l'engagement 7 du Pacte Santé Territoire 2012, on retrouve également la notion de télémédecine. L'objectif y est également de transformer les conditions d'exercices des professionnels de santé.
- Puis en 2015, apparaissent les Groupements Hospitaliers de Territoire (GHT). Leur but est d'organiser l'offre de soin des établissements publics de santé en améliorant la coopération des professionnels de santé dans le parcours de soin, tout en prenant en compte l'aspect économique.
- Récemment, la télé-consultation a fait l'objet d'une parution au Journal Officiel du 6 septembre 2019, via un décret d'approbation de l'avenant n°15 à la convention pharmaceutique. Cet arrêté permet de fixer le cadre réglementaire nécessaire au développement de la télé-consultation dans les officines. Cela a pour but également d'améliorer l'accès au soin, de valoriser l'exercice coordonné et de faire évoluer les pratiques. Via cet arrêté, les parties signataires s'accordent sur la pertinence de la participation des pharmaciens au déploiement de la télémédecine.

La télé-consultation peut se définir comme une consultation à distance d'un médecin exerçant une activité conventionnée dit «télé-consultant». Le secteur d'exercice et la spécialité du médecin sont variables. Le patient peut le cas échéant, être assisté par un autre professionnel de santé. Tout patient peut bénéficier de la télé-consultation à condition d'avoir reçu les informations nécessaires sur le déroulement de l'acte et d'avoir donné son consentement préalable.

Selon Légifrance: «Lorsque l'exigence tenant au respect du parcours de soins ne peut pas être satisfaite (patient ne disposant pas de médecin traitant désigné ou médecin traitant non disponible dans un délai compatible avec l'état de santé du patient), la télé-consultation est assurée. C'est une démarche de suivi global et régulier du patient.» [91]

Concernant la télédermatologie, il s'agit d'une application de la télémédecine dans le domaine de la dermatologie. Elle permet de poser des diagnostics à partir d'images, de photos de peau de patient. Cette pratique peut être synchrone, c'est à dire réalisé en temps réel via téléconsultation ou asynchrone, c'est à dire différée via télé-expertise programmée ou urgente. [90]

La télé-expertise implique obligatoirement un professionnel requérant et un médecin requis. Par exemple, il peut s'agir d'un médecin généraliste qui demande un avis spécialisé externe à un dermatologue. Le médecin généraliste est le requérant et le dermatologue est le médecin requis.

Selon les études, les concordances diagnostiques et de prise en charge entre la dermatologie conventionnelle et la télédermatologie, quelque soit l'outil utilisé (smartphone ou site internet), varient selon les pathologies de:

- 78 à 99% ($k = 0,32 - 0,79$) pour la télé-consultation
- 60 à 100% ($k = 0,71 - 0,93$) pour la télé-expertise

D'après certains auteurs, la télédermatologie permet d'éviter 20,7% (IC95%: 8,5 – 32,9%) des consultations présentes. Pour d'autres auteurs, elle permet de trier et de programmer, dans la plupart des cas, un acte ou une consultation. Elle avantage le dermatologue en lui apportant un gain de temps diagnostique, alors que le médecin requérant doit faire un investissement supplémentaire (réalisation d'une photographie).

Remarque: Les valeurs du kappa (k , en statistique) sont comprises entre -1 et $+1$. Plus la valeur du kappa est élevée, plus forte est la concordance.

Malgré la diminution du nombre de km évités aux patients et leur meilleure prise en charge pouvant compenser l'investissement technologique, la télémédecine ne semble pas entraîner une réduction significative des coûts par rapport à la dermatologie conventionnelle. Toutefois la télédermatologie promet à l'avenir de permettre un tri et une réduction des délais de consultations, de diminuer les transports et de lutter contre le désenclavement médical même si elle ne bénéficie pas de financement pérenne et unique pour le moment.

Expérimentation de la télémédecine dans les Hauts-de-France:

Pour illustrer l'intérêt de la télémédecine dans la prévention du cancer de la peau, cette expérimentation dans les Hauts-de-France en est un bel exemple [92]. En effet, dans plusieurs régions pilotes, des expérimentations ont eu lieu. J'ai choisi l'exemple de la Picardie où un projet de télédermatologie, comme outil de dépistage des cancers de la peau, a eu lieu.

Cette expérimentation de télé-expertise dans le domaine de la dermatologie libérale a eu lieu entre novembre 2015 et août 2016. Elle a rassemblé 90 médecins généralistes et 11 dermatologues libéraux qui ont été formés à l'usage de ce dispositif.

Ce projet avait 3 objectifs: faire face à la baisse du nombre de dermatologues; améliorer le repérage et la prise en charge des cancers de la peau; et enfin, limiter les déplacements des patients.

Les patients avaient pour moyenne d'âge 56 ans. Pour obtenir un avis, le délai moyen était de 3,9 jours, avec 69% des avis rendus en moins de 48h. 6734Km au total, soit 22,6km par patient ont été évités. Parmi les 301 avis qui ont été rendus, les diagnostics finaux comprenaient 2 mélanomes, 3 carcinomes épidermoïdes, 25 carcinomes basocellulaires, 31 lésions précancéreuses, 2 kératoacantomes et 1 maladie de Paget du sein.

En conclusion, cette étude confirme l'intérêt porté au dispositif de télédermatologie pour la détection des tumeurs.

b) Le développement des applications smartphones

Dans le prolongement de la télédermatologie, de nombreuses applications mobiles existent. Elles ont montré un raccourcissement des délais de prise en charge des cancers cutanés. D'après les nombreuses expérimentations, des taux de concordance de diagnostic et de prise en charge entre une lésion vue cliniquement et une lésion photographiée sur smartphone sont très bons.

Le déploiement d'une diversité de technologies numériques est dû à la diminution du nombre de médecin et à la progression des cancers cutanés [93].

Pour illustrer cela nous avons pris l'exemple d'un projet pilote de télé-expertise mis en place en Île de France [94]. Une application mobile a été développée et adossée à la plateforme ORTIF (Outil régional de télé-médecine d'Île de France). Dans le cadre de cette expérimentation, plusieurs groupes d'une dizaine de médecins généralistes entourant un dermatologue ont eu recours à cette application à des fins médicales. En effet, lorsque les médecins généralistes suspectent un cancer de la peau chez l'un de leur patient, ils peuvent prendre en photo la lésion suspecte et l'envoyer via l'application sur leur smartphone afin de demander une télé-expertise. Cela permet ainsi aux dermatologues de juger par eux même du degré d'urgence et du type de prise en charge à adopter selon les cas.

Cette expérimentation qui a eu lieu au mois de janvier 2018, a permis de comptabiliser 1 mélanome, 2 CE, 1 maladie de Bowen, 5 CBC, 6 carcinomes encore non identifiés histologiquement, 1 cancer du sein, 4 kératoses pré-carcinomeuses et 30 lésions bénignes essentiellement nævus et kératoses séborrhéiques.

Cette télé-expertise, grâce à l'application Ortif a permis de réduire les délais de prise en charge de cancers cutanés. En moyenne, ces délais sont de 3 mois alors qu'ici le délai moyen était de 13 jours.

Parmi les applications smartphones on trouve également des applications préventives qui donnent des conseils de photoprotection. C'est le cas de l'application «SoleilRisk» mise au point par le Syndicat national des dermatologues en collaboration avec Météo France [95]. Cette application permet aux utilisateurs de mieux se protéger du soleil en gérant sa durée d'exposition, en apportant une aide au choix de sa photo-protection en fonction de son phototype et de l'indice UV. L'application a une fonction de géolocalisation pour mieux définir l'indice UV de l'utilisateur.

Même si ces technologies permettent d'améliorer les délais de prise en charge des patients, il faut toutefois rester vigilant concernant la protection des données personnelles et la fiabilité de ces nouvelles technologies. Des études plus poussées et une meilleure sécurisation des données seront nécessaires avant que ces méthodes de dépistage ne soient étendues à l'ensemble des patients.

c) La place de l'intelligence artificielle dans la stratégie future de dépistage

L'intelligence artificielle se base sur le regroupement de données théoriques et techniques afin de les exploiter via des algorithmes pour simuler l'intelligence humaine [96].

Par exemple, des chercheurs américains ont créé une base de données de 130 000 images de lésions cutanées, de 2032 maladies en utilisant un algorithme de Google entraîné à reconnaître 1000 catégories d'objets.

Cet outil a ensuite été comparé à 21 dermatologues afin de détecter des carcinomes, des kératoses séborrhéiques, des mélanomes et des nævus. La conclusion de ce test montra que l'analyse des dermatologues étaient moins spécifiques et moins sensibles que celle de l'intelligence artificielle [92].

Même si l'intelligence artificielle paraît être un bon outil pour améliorer le dépistage et le suivi des cancers de la peau, des évaluations complémentaires et la mise en place de réglementations seront nécessaires avant de voir son usage s'étendre. Tout cela dans le respect des libertés individuelles et de la protection des données.

B) Rôle des professionnels de santé et des associations

a) Le médecin généraliste

Un diagnostic précoce grâce à un dépistage bien mené permet d'améliorer le pronostic d'un cancer de la peau. Le médecin généraliste, grâce à une relation de confiance établie avec ses patients peut connaître leurs habitudes et leurs comportements plus ou moins à risque. Ainsi il pourra informer et sensibiliser ses patients en cas d'identification de facteur de risque et d'exposition aux UV qui augmenterait leur risque de développer un cancer de la peau. De plus, le médecin généraliste a un rôle d'accompagnateur et de soutien au long cours en cas de cancer avéré et également un rôle de coordinateur dans le parcours de soin [84].

Un cancer de la peau serait évitable si l'on faisait attention à la composante environnementale (soleil, UV) et au comportement individuel d'un patient donné. Le médecin généraliste est capable de faire adhérer un patient aux campagnes de prévention et de dépistage. La communication et les liens de confiance font partis des éléments indispensable pour orienter au mieux la patientèle dans leur choix de santé.

Une étude menée en 2011 en France a montré le rôle clé du médecin généraliste dans la prévention du mélanome grâce à un message ciblé et personnalisé. Dans cette étude, l'outil utilisé était le SAM: Self Assesment Melanoma Risk Score. Le SAM permet de calculer un risque de développer un mélanome et ainsi d'identifier au mieux les patients à risque. Le rôle du médecin généraliste y incluait également un examen cutané complet et la remise d'une brochure d'informations de l'InCa. C'est une approche centrée sur le patient en prenant en compte le contexte social et psychologique du patient.

Perspective: le DMP pourrait être un outil d'optimisation de la prévention et du dépistage des cancers. Il permettrait une transmission interprofessionnel plus rapide des données des patients, et notamment leurs facteurs de risque de développer un cancer, en vu d'améliorer leur prise en charge.

b) Les autres professionnels de santé

Tous les professionnels de santé (infirmiers, kinésithérapeutes..), grâce au progrès du numérique peuvent ou pourront être capable de dépister un cancer de la peau et d'orienter un patient vers un dermatologue [97]. En effet, grâce au e-learning notamment, il sera facile de regrouper diverses informations sur un même thème et d'avoir accès à des contenus de plus en plus enrichis et fiables.

c) Les sites d'informations et associations

Les associations sont un moyen d'écoute et de collecte d'informations pour les patients ainsi que leurs proches. Ces associations peuvent donner des conseils, informer sur les campagnes de prévention, augmenter l'adhésion des personnes à risque à participer à des dépistages organisés ou non. Ces associations récoltent également des dons afin de faire avancer la recherche sur les cancers et les moyens thérapeutiques. Il existe des associations spécifiques des cancers de la peau et d'autres qui regroupent tout type de cancer.

Les associations spécifiques du cancer de la peau:

- Vaincre le mélanome: est une association loi 1901. Comme son nom l'indique, cet organisme lutte contre le mélanome mais également contre les autres cancers de la peau [98]. Elle a pour but de soutenir la recherche, de développer l'information du public et les actions de prévention, communiquer auprès des professionnels de santé et apporter un soutien aux malades et à leurs proches. Cette association organise ses propres journées de prévention et de dépistage, appelée Mai violet car elles ont lieu tout le mois de mai dans toute la France.
- Sécurité solaire: est une association, qui collabore avec l'OMS. Elle a été créée en 1994 à l'initiative du docteur Jean-Pierre Cesarini et d'un groupe de scientifiques [98]. Elle a pour but de sensibiliser et d'informer la population sur les risques pour la santé liés aux «surexpositions» solaires. Ces actions se manifestent par la diffusion de l'indice UV, dont elle est à l'origine, dans les médias. Elle donne également des conseils afin de mieux protéger sa peau et ses yeux du soleil. De plus, cette association a créé un programme pédagogique pluriannuel nommé «Vivre avec le soleil» destiné aux écoles, aux centres de vacances et de loisirs et aux familles.

Les agences et associations non spécifiques du cancer de la peau:

- InCa: Institut national du cancer, est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie de l'État. Elle a pour mission de coordonner les actions de lutte contre le cancer. Elle est apparue suite à la loi de Santé publique du 9 août 2004 [100]. Le ministère des Solidarités et de la Santé et le ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation sont chargés de veiller au bon fonctionnement de cette agence. Elle agit en partenariat avec les principaux acteurs associatifs et institutionnels de la lutte contre le cancer. Ces missions sont d'assurer le suivi du plan Cancer, d'initier de nombreux projets scientifiques, d'organiser les stratégies de dépistages, de soins et la recherche via la rédaction de référentiels et de systèmes

d'évaluation. L'agence réalise aussi des expertises afin de guider la prise de décisions des professionnels ou d'informer au mieux le public sur les cancers.

- Fondation ARC: elle est née de l'évolution statutaire de l'association pour la Recherche sur le cancer (ARC) créée en 1962 [101]. Elle a pour missions principales de lutter contre le cancer, tout type confondu, par le biais de la recherche en France et à l'international. Elle participe aussi à l'information du public (sur les avancées de la recherche) afin d'améliorer la prévention, la prise en charge et la compréhension des maladies. Cette fondation est financée uniquement grâce aux dons publics.
- Ligue contre le cancer: est une association loi 1901, et est reconnue d'utilité publique et indépendante [102]. Elle est le premier financeur de la recherche sur les cancers, en dehors du gouvernement. Elle a les mêmes objectifs que les autres associations qui sont principalement de prévenir, d'informer et de faire avancer la recherche sur les cancers.

Conclusion

Grâce à cette thèse, j'ai découvert que sous le terme «cancer de la peau», se cachait une grande diversité de «sous type». La prévention du cancer de la peau existe déjà et pourrait davantage progresser avec les progrès de la recherche et des nouvelles technologies. Cette thèse illustre les progrès parcourus au fil des années et les pistes d'amélioration probable en matière de prévention pour cette pathologie.

Au travers de ce travail, nous avons pu mettre en évidence que le soleil est le facteur de risque principal mais qu'il en existe bien d'autres. De plus, parmi ces facteurs de risque, une partie pourrait être évitée. Et c'est donc sur cette partie qu'il faut insister. Pour cela, les professionnels de santé, et notamment l'équipe officinale a un rôle à jouer. L'équipe officinale se doit de participer à la prévention, d'être vigilante face aux patients à risque, de savoir les orienter vers un dermatologue lorsque c'est nécessaire et de prodiguer au mieux les conseils de photo-protection en fonction du phototype de l'individu et du type d'exposition.

Il est clairement établi que les coups de soleil intenses et répétés reçus pendant l'enfance sont l'un des facteurs de risque les plus avérés et souvent évitables. C'est pourquoi, la prévention du cancer de la peau passe par l'information et la protection de tous dès le plus jeune âge.

Même si il y a eu des améliorations dans le domaine de la recherche et des progrès dans le domaine thérapeutique avec une amélioration de la survie. Il est nécessaire de prendre en charge cette pathologie le plus précocement possible, surtout lorsqu'il est question de mélanome. Un dépistage et un diagnostic précoce augmente les chances de guérison.

Pour les patients les plus à risque, la règle ABCDE et l'autosurveillance cutanée sont des outils clés et facile à utiliser afin de surveiller leurs grains de beauté ou toute nouvelle tache qui apparaîtrait sur leur peau.

Les nouveaux outils numériques pourraient augmenter le nombre de dépistage et permettre un diagnostic précoce. Ces outils permettent également d'améliorer les conditions d'accès au soin et de réduire les délais de prise en charge.

Bibliographie

- [1] Qu'est-ce qu'un cancer de la peau ? - Dépistage des cancers de la peau. [cité 5 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-des-cancers-de-la-peau/Les-cancers-de-la-peau>
- [2] Non mélanome | Cancer et environnement [Internet]. [cité 14 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/548-Non-melanome.ce.aspx>
- [3] Dousset L. Les cancers cutanés. Actualités Pharmaceutiques. 1 déc 2018;57(581):24-6.
- [4] Mélanome cutané | Cancer et environnement [Internet]. [cité 14 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/340-Melanome-cutane.ce.aspx>
- [5] Gaudy-Marqueste C, Monestier S, Grob J-J. Mélanome. 19 déc 2014 [cité 5 sept 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/945598/resultatrecherche/1>
- [6] Slimano F, Roessle C, Blanc, De Maleissye M-F, Bauler S. Actualités dans la prévention et la prise en charge du mélanome : implications et enjeux pour le pharmacien. Annales pharmaceutiques françaises. Volume 74, numéro 5, pages 335-349. (septembre 2016). [cité 5 sept 2019]. Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1077529/resultatrecherche/2>
- [7] OMS | Limiter l'usage des appareils de bronzage artificiel pour prévenir les cancers de la peau [Internet]. WHO. [cité 5 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/phe/news/sunbeds-skin-cancer/fr/>
- [8] Item 299 – UE 9 – Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 142, numéro S2, pages 201-224. (juin 2015). [cité 5 sept 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/978586/resultatrecherche/1>
- [9] Protection et crème solaire : Bien protéger sa peau face au soleil [Internet]. [cité 8 janv 2020]. Disponible sur: <https://hyfac.fr/sos-dermato/4323-cremes-solaire-protoger-sa-peau/>
- [10] Longvert C, Saiag P. Actualités dans le mélanome cutané. La revue de médecine interne. Volume 40, numéro 3, pages 178-183. (mars 2019). [cité 5 sept 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1276537/resultatrecherche/3>
- [11] Naevus atypiques - Troubles dermatologiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 5 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/tumeurs,-excroissances-et-l%C3%A9sions-vasculaires-cutan%C3%A9es,-b%C3%A9nignes/naevus-atypiques>
- [12] Freitag S. Proliférations mélanocytaires de l'enfant. Annales de Pathologie. 1 déc 2004;24(6):587-604.

- [13] Transmission.pdf [Internet]. [cité 6 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/ExternData/InfoTransmission-Dreamweaver/Transmission.pdf>
- [14] Beani J-C. Photodermatoses. [Internet]. 6 déc 2014 [cité 6 sept 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/943519/resultatrecherche/3>
- [15] Altocumulus clouds [Internet]. Met Office. [cité 6 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.metoffice.gov.uk/weather/learn-about/weather/types-of-weather/clouds/mid-level-clouds/altocumulus>
- [16] Nuages : Cirrus [Internet]. [cité 6 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.meteo-centre.fr/nuages-cirrus.php>
- [17] Riepst JS van, Abdou M, Schertenleib P. Annales de chirurgie plastique esthétique. Le mélanome et la grossesse : un rôle protecteur ? Cas clinique et revue de la littérature. Volume 56, numéro 1, pages 43-48. (février 2011). [cité 6 sept 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/282387/resultatrecherche/1>
- [18] Grossesse et mélanome : des questions à choix multiples... - Vaincre le mélanome [Internet]. [cité 6 sept 2019]. Disponible sur: <https://vaincrelemelanome.fr/actualite/203-grossesse-et-melanome-des-questions-a-choix-multiples.html>
- [19] Pragout D, Laurence V, Baffet H, Raccah-Tebeka B, Rousset-Jablonski C. Contraception et cancer. RPC Contraception CNGOF. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie, Volume 46, numéro 12, pages 834-844 (décembre 2018). [cité 6 sept 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1263533/resultatrecherche/5>
- [20] Chiaverini C. Peau du nouveau-né. Journal de pédiatrie et de puériculture. Volume 32, numéro 2, pages 58-74 (avril 2019). [cité 6 sept 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1284931/resultatrecherche/2>
- [21] Larousse É. Définitions : photosensibilisation - Dictionnaire de français Larousse. [cité 6 sept 2019].
- [22] Photosensibilisation, cancers cutanés et exposition professionnelle aux ultraviolets
- Article de revue - INRS [Internet]. [cité 13 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TA%2069>
- [23] Médicaments et soleil...attention à la photosensibilisation ! - Pharmacovigilance Ile de France [Internet]. [cité 6 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/detail/items/387.html>
- [24] SST C de la peau et le soleil : R. Cancer de la peau et le soleil : Réponses SST [Internet]. 2020 [cité 14 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.cchst.ca/>

- [25] Dumond S, Coubret A. Iatrogénie médicamenteuse et cancers de la peau. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 déc 2018;57(581):37-40.
- [26] Cribier B. Kératoses actiniques : diagnostic anatomoclinique: Clinicopathologic diagnosis of actinic keratosis. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 mai 2019;146:11S10-5.
- [27] Dermato-info.fr C de rédaction S. Site grand public de la Société Française de Dermatologie [Internet]. 2019 [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: https://dermato-info.fr/article/Cancers_de_la_peau_les_carcinomes
- [28] Dermato-info.fr C de rédaction S. Site grand public de la Société Française de Dermatologie [Internet]. 2019 [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: https://dermato-info.fr/article/Cancers_de_la_peau_les_melanomes
- [29] Dermato-info.fr C de rédaction S. Site grand public de la Société Française de Dermatologie [Internet]. 2019 [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: https://dermato-info.fr/article/Un_organe_multifonction
- [30] Anatomie fonctionnelle de la peau [Internet]. *microbiologiemedicale.fr*. [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/peau-anatomie/>
- [31] Item 149 – Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : nævus. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 nov 2008;135(11, Supplement):F154-9.
- [32] Castanet J, Ortonne J-P. Grain de beauté : du symptôme au diagnostic. *EMC - Traité de médecine AKOS*. janv 2011;6(3):1-4.
- [33] Rousseur. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Rousseur&oldid=164956794>
- [34] Éphélide. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=%C3%89ph%C3%A9lide&oldid=150996236>
- [35] Krieger L, Berneburg M. Lésions pigmentaires et maladies de la réparation de l'ADN. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 nov 2012;139:S78-82.
- [36] Passeron T, Ballotti R, Ortonne J-P. Mélanogenèse. *EMC - Dermatologie-Cosmétologie*. 1 nov 2005;2(4):204-16.
- [37] Le spectre solaire | UV | www.soleil.info [Internet]. [cité 9 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.soleil.info/uv-meteo/soleil-terre-et-uv/le-spectre-solaire.html>
- [38] Bédane C, Roelandts R. Rayonnement ultraviolet : effets biologiques. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 mai 2007;134(5, Part 2):9-11.
- [39] Meunier L, Raison-Peyron N, Meynadier J. Immunosuppression photo-induite et cancers cutanés. *La Revue de Médecine Interne*. 1 avr 1998;19(4):247-54.
- [40] Berthelemy S. Conseil à un patient se plaignant d'un coup de soleil. *Actualités Pharmaceutiques*. Juin 2013;52(527):46-9.

- [41] Lacour JP, Béani JC. Photoprotection naturelle, photoprotection externe (topique et vestimentaire). *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. mai 2007;134(5):18-24.
- [42] Pillon F. Les photodermatoses. *Actualités Pharmaceutiques*. juin 2016;55(557):38-42.
- [43] Lambert D. Phototypes et carnation. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 mai 2007;134(5, Part 2):12-3.
- [44] Gronfier C. Le rôle et les effets physiologiques de la lumière : sommeil et horloge biologique dans le travail de nuit et posté. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*. 1 juin 2009;70(3):253-61.
- [45] Netgen. Vitamine D : actualité et recommandations. *Revue Médicale Suisse*. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-319/Vitamine-D-actualite-et-recommandations>
- [46] Vitamine D | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d>
- [47] Mieux se protéger du soleil - Exposition aux rayonnements UV. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Exposition-aux-rayonnements-UV/Mieux-se-protger-du-soleil>
- [48] Beylot G. Les protections solaires. 2010;4.
- [49] Professionnels travaillant en extérieur : prévenir votre risque solaire - Exposition aux rayonnements UV. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Exposition-aux-rayonnements-UV/Travail-en-plein-air>
- [50] Manciet J-R. Coup de soleil et prévention. *AKOS (traité de médecine)*, (20 janv 2018). [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1194039/resultatrecherche/1>
- [51] Meunier L. Photoprotection : nouvelle classification des produits de protection solaire. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 févr 2008;135(2):157-9.
- [52] Colipa [Internet]. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: <http://colipa.eu/>
- [53] Clere N. Le soleil, un ami dont il faut se protéger. *Actualités Pharmaceutiques*. Juin 2012;51(517):37-8.
- [54] Coiffard LJM, Couteau C. Les produits solaires : des problèmes en termes d'efficacité. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 févr 2013;52(523):35-40.

- [55] Nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc dans les écrans solaires [Internet]. [cité 15 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.greenfacts.org/fr/nanoparticules-zinc-titane-creme-solaire/index.htm>
- [56] citizens_titaniumnano_fr.pdf [Internet]. [cité 14 mars 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/docs/citizens_titaniumnano_fr.pdf
- [57] Beani J-C. Produits de protection solaire : efficacité et risques. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. 1 avr 2012;139(4):261-72.
- [58] Comment détecte-t-on un cancer de la peau ? - Dépistage des cancers de la peau. [Internet]. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-des-cancers-de-la-peau/La-detection-en-pratique>
- [59] Mélanome cutané : la détection précoce est essentielle [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 10 janv 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974838/fr/melanome-cutane-la-detection-precoce-est-essentielle
- [60] Baltazare.fr. Cancer de la peau : Grain de Beauté, comment les surveiller? Syndicat National des Dermatologues-Vénéréologues. [Internet]. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: <https://dermatos.fr/le-dermato-soigne/comment-surveiller-ses-grains-de-beaute/>
- [61] Baltazare.fr. S'écorcher un grain de beauté, est-ce dangereux? Syndicat National des Dermatologues-Vénéréologues. [Internet]. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.syndicatdermatos.org/dossier/secorcher-grain-beaute-ce-dangereux/>
- [62] Leroy D, Beer F. Érythème actinique. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. 1 mai 2007;134(5, Part 2):36-7.
- [63] Beylot C. Vieillesse cutané – Vieillesse facial global : orientation thérapeutique. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. 1 janv 2019;146(1):41-74.
- [64] La trolamine, un drôle de principe actif ! | Regard sur les cosmétiques [Internet]. [cité 19 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.regard-sur-les-cosmetiques.fr/nos-regards/la-trolamine-un-drole-de-principe-actif-803/>
- [65] VIDAL [Internet]. [cité 11 novembre 2019]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/>
- [66] Coup de soleil | Santé naturelle & huile essentielle aromathérapie | PuresSENTIEL [Internet]. [cité 19 juin 2020]. Disponible sur: <https://fr.puresSENTIEL.com/coups-de-soleil-spray>
- [67] Crème bio [Internet]. [cité 19 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.solvarome.com/creme-huile-essentielle-huiles-essentielles-brulures-coups-soleil-piqures-insectes-lesions-cutanee>

[68] Cancer de peau : Les keratoses actiniques - Les conseils du dermato. [Internet]. Syndicat National des Dermatologues-Vénérologues. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: <https://dermatos.fr/le-dermato-soigne/les-keratoses-actiniques/>

[69]. Bronzage artificiel : combattre les idées reçues - Exposition aux rayonnements UV. [Internet]. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Exposition-aux-rayonnements-UV/Bronzage-artificiel-combattre-les-idees-recues>

[70]. AP2018SA0131.pdf Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/AP2018SA0131.pdf>

[71]. Cabines de bronzage : l'Anses rappelle le risque avéré de cancer de la peau | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/cabines-de-bronzage-l%E2%80%99anses-rappelle-le-risque-av%C3%A9r%C3%A9-de-cancer-de-la-peau>

[72]. Martini M-C. Autobronzants et bronzants artificiels. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 1 oct 2017;144(10):638-44.

[73]. Photothérapie : La Photothérapie UVA et UVB. [Internet]. Syndicat National des Dermatologues-Vénérologues. [cité 13 déc 2019]. Disponible sur: <https://dermatos.fr/le-dermato-par-specificite/phototherapie-uva-uvb-pdt/>

[74]. Allaert F-A, Pillon F. Face au soleil, quels compléments alimentaires conseiller ? Actualités Pharmaceutiques. 1 mai 2011;50(506):40-1.

[75]. Leccia M-T. Antioxydants et photoprotection : prudence ! Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 1 déc 2008;135(12):807-9.

[76]. Photosensibilisation & risques médicaments photosensibilisants. [Internet]. La Roche-Posay. [cité 13 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.laroche-posay.fr/site/pages/ArticlePage.aspx?ArticleId=31017>

[77]. Faye O, Dicko A-A, Berthé S, Cissé L, Traoré B, Keita A, et al. Carcinome épidermoïde associé à une dépigmentation volontaire. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 1 févr 2018;145(2):100-3.

[78] Guerrero D. Prise en charge dermo-cosmétique des hyperpigmentations. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 1 nov 2012;139:S115-8.

[79] L'acide azélaïque, quand les champignons prennent soin de notre peau ! | Regard sur les cosmétiques [Internet]. [cité 19 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.regard-sur-les-cosmetiques.fr/nos-regards/l-acide-azelaique-quand-les-champignons-prennent-soin-de-notre-peau-973/>

[80] Lipsker D, Lenormand C. Hyperpigmentations. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 1 oct 2019;146(10):666-82.

- [81] Sulimovic L. Traitements des hyperchromies localisées sur peau noire. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 1 nov 2006;133(11):940-4.
- [82]. Kluger N. Les tatouages chez le sportif : risques et mythes. *Journal de Traumatologie du Sport*. 1 mars 2019;36(1):34-9.
- [83]. Kluger N, Douvin D, Dupuis-Fourdan F, Doumecq-Lacoste J-M, Descamps V. Kératoacanthomes sur tatouages récents : deux cas. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 1 déc 2017;144(12):776-83.
- [84]. Aïm-Eusébi A, Cussac F, Aubin-Auger I. Place des médecins généralistes dans le dispositif de prévention/dépistage des cancers en France. *Bulletin du Cancer*. 1 juill 2019;106(7):707-13.
- [85]. Ohannessian R, Guettier C, Lemaire A, Denis F, Ottavy F, Galateau Salle F, et al. L'utilisation de la télé médecine pour la prise en charge du cancer en France en 2016. *European Research in Telemedicine / La Recherche Européenne en Télé médecine*. 1 avr 2017;6(1):44.
- [86]. Santé M. Recruter des étudiants de profils divers et leur permettre de s'orienter progressivement vers un métier de la santé. :4.
- [87]. Cespharm - Rôle du pharmacien. [Internet]. [cité 13 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien#>
- [88]. Moulin T, Salles N. Stratégie nationale de santé, désert médicaux et accès aux soins : une réponse opérationnelle La Télé médecine. *European Research in Telemedicine / La Recherche Européenne en Télé médecine*. 1 nov 2017;6(3):103-6.
- [89]. La Semaine de prévention et de dépistage des cancers de la peau - Détection précoce des cancers de la peau. [Internet]. [cité 13 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Detection-precoce-des-cancers-de-la-peau/Journee-du-SNDV>
- [90]. Duong TA. Télé dermatologie : quel modèle en France ? *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 1 juin 2016;143(6):415-7.
- [91]. Arrêté du 2 septembre 2019 portant approbation de l'avenant n° 15 à la convention nationale du 4 mai 2012, organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie.
- [92]. Rouquet R, Charleux D, Cuheval J, Thiéfine M. Premières observations d'un projet de télé expertise en dermatologie pour la détection de tumeurs entre médecins libéraux en région Hauts-de-France. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 1 déc 2017;144(12, Supplement):S319.
- [93]. Cancérologie cutanée et dermatite atopique – ScienceDirect. [Internet]. [cité 14 déc 2019]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S0151963819301024>

- [94]. Une application mobile pour raccourcir les délais de prise en charge des cancers cutanés – ScienceDirect. [Internet]. [cité 14 déc 2019]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S0151963818306409>
- [95]. Actualité des dermatologues : Téléchargez la nouvelle version de l'appli SoleilRisk. Disponible sur: <https://www.syndicatdermatos.org/nouvelle-version-de-lapplication-soleilrisk/>
- [96]. Encyclopédie Larousse en ligne - intelligence artificielle. [Internet]. [cité 14 déc 2019]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/intelligence_artificielle/187257
- [97]. Quoi de neuf en oncodermatologie ? - ScienceDirect. [Internet]. [cité 14 déc 2019]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S0151963817310645>
- [98]. Qui sommes nous ? - Vaincre le mélanome. [Internet]. [cité 14 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.vaincrelemelanome.fr/presentation.html>
- [99]. L'association | La Sécurité Solaire | www.soleil.info. [Internet]. [cité 14 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.soleil.info/la-securite-solaire/lassociation/>
- [100]. Missions et domaines d'intervention - Qui sommes nous ? [Internet]. [cité 14 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Qui-sommes-nous/Missions>
- [101]. Fondation ARC : recherche cancer et oncologie | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. [Internet]. [cité 14 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/la-fondation-arc>
- [102]. Qui sommes-nous | La Ligue contre le cancer. [Internet]. [cité 14 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ligue-cancer.net/transavia>

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : GUILLET Karole INE : 0906058011P

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 23 | 10 | 2020 à 18 h 30 .. Amphithéâtre ou salle : Amphithéâtre Allais ..
jour mois année

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :



Avis du directeur de thèse

Nom : STEFANOV

Prénom : Florence

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date :

Signature:

Avis du président du jury

Nom : STEFANOV

Prénom : Florence

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 2/9/20

Signature:



Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

24/09/2020
Le Doyen

B. DÉCAUDIN

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
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : GUILLEZ
Prénom : Carole

Titre de la thèse : Prévention du cancer de la peau

Mots-clés : cancer de la peau, facteurs de risque, phototype, soleil, ultra violet, prévention, nouvelles technologies, télémédecine.

Résumé : Cette thèse étudie la prévention du cancer de la peau avec notamment le rôle des professionnels de santé et la place des nouvelles technologies pour optimiser les chances de diagnostiquer précocement un cancer de la peau. Cette pathologie est majoritairement représentée par les carcinomes. Les mélanomes sont moins fréquents en terme de proportion mais ils sont, en général, plus agressifs.

Ce travail recense les facteurs de risque de développer un cancer de la peau. Le plus connu est le soleil. Les effets de son exposition pourraient être moins néfastes si des mesures de précaution et un suivi régulier chez un dermatologue, pour les personnes à haut risque de développer un cancer de la peau, était mis en place. La physiologie de la peau, ainsi que les étapes de carcinogénèse y sont également développées au cours de ce travail. Puis dans une deuxième partie, nous abordons la question de la prévention. Cette prévention peut être, tout d'abord naturelle, grâce aux mécanismes de défense du corps humain, puis «artificielle» par le biais de vêtements et de cosmétiques adaptés au phototype de chaque individu et en fonction des conditions d'exposition aux UV. Les moyens de prévention passent également par les progrès du numérique, comme la télémédecine qui pourrait permettre de réduire les délais de prise en charge et améliorer les conditions d'accès au soin pour chaque patient.

Membres du jury :

Président et directeur de thèse : Madame **SIEPMANN Florence**, PU en pharmacotechnie industrielle, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur: Madame **MUSCHERT Susanne**, MCU en pharmacotechnie industrielle, Faculté de pharmacie de Lille

Membre extérieur : Madame **LANGE Marina**, Docteur en pharmacie