

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

Soutenue publiquement le 20 septembre 2024

Par Mr HAELEWYN Antoine

**Mélanome : évolution dans sa prise en charge et rôle du pharmacien
d'officine.**

Membres du jury :

Président : SIEPMANN Jüergen, Professeur des universités, Faculté de pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : SIEPMANN Florence, Professeur des universités, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur(s) : URBANIAK Romain, docteur en pharmacie à la pharmacie Urbaniak à Bruay-sur-l'Escaut

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Bertrand DÉCAUDIN
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Damien CUNY
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Valentin ROUSSEL

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable des Services
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87

Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87

Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	

Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandre	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

REMERCIEMENTS

A mon maître de thèse Mme Siepmann,

Vous vous êtes toujours montrée disponible quand j'en avais besoin et vos conseils lors de la rédaction de cette thèse ont été précieux. Je vous prie d'accepter à travers ce travail le témoignage de mon profond respect et de mes sincères remerciements.

Au président de jury Mr Siepmann,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous assure de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A mes parents,

Papa et Maman, votre soutien indéfectible a été sans aucun doute crucial dans mon évolution, et j'espère vous rendre fier à travers cette thèse.

A mon frère et ma sœur,

Marie et Quentin, j'ai toujours pu compter sur vous et vous avez répondu à bon nombre de questions que j'ai pu me poser lors de la rédaction de cette thèse.

Aux copains,

Pour la plupart on se connaît depuis de nombreuses années, un groupe d'amis solide toujours prêt à s'entraider. Merci d'être là.

Table des matières

REMERCIEMENTS	11
ABREVIATIONS	14
INTRODUCTION	15
I. LA PEAU	16
A. DEFINITIONS	16
B. L'EPIDERME	17
1. Composition cellulaire	17
2. Structure	17
3. Mélanocytes	19
C. LE DERME	20
1. Structure	20
2. Composition cellulaire	20
3. Rôles	20
D. L'HYPODERME	21
1. Structure et composition	21
2. Rôles	21
E. LES GLANDES CUTANÉES	21
II. LE MELANOME	22
A. DESCRIPTION	22
B. EPIDEMIOLOGIE	23
C. FACTEURS DE RISQUE	25
D. LES DIFFÉRENTS TYPE DE MELANOMES	26
1. Mélanome superficiel extensif (SSM = superficial spreading melanoma)	26
2. Mélanome nodulaire (NM)	29
3. Mélanome de Dubreuilh (LM, Lentigo maligna)	32
4. Mélanome acrolentigineux (ALM)	34
E. LES MELANOMES MALINS RARES	36
1. Le mélanome desmoplastique (MD)	37
2. Mélanome polypoïde	39
3. Mélanome muqueux	41
4. Mélanome naevoïde	42
5. Mélanome amélanotique	43
III. PRISE EN CHARGE	45
A. CLASSIFICATION	45
1. Le système AJCC	45
2. Les différents stades du mélanome	47
B. ASPECT CLINIQUE ET DERMATOSCOPIQUE	50
C. DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE	53
D. DIAGNOSTIC MOLECULAIRE	54

IV. TRAITEMENT MEDICAMENTEUX	55
A. L'IMMUNOTHERAPIE	55
1. Anticorps monoclonaux anti-CTLA4	55
2. Anticorps monoclonaux anti-PD1	56
a) Nivolumab (OPDIVO®).....	56
b) Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	57
3. Traitement combiné avec des anticorps anti-CTLA-4 et anti-PD-1	57
4. Interferon alfa (INTRONA®, Roferon A®).....	58
B. THERAPIES CIBLEES	58
1. Inhibiteur de BRAF	59
a) Vémurafenib (ZELBORAF®).....	59
b) Dabrafenib (TAFINLAR®)	60
c) Encorafenib (BRAFTOVI®).....	60
2. Inhibiteur de MEK	61
a) Tramétinib (MEKINIST®).....	61
b) Cobimétinib (COTELLIC®)	61
c) Binimetinib (MEKTOVI®)	61
3. Effets secondaires des inhibiteurs de BRAF et de MEK.....	62
C. CHIMIOOTHERAPIE	64
1. Dacarbazine (DETICENE®)	64
2. Fotémustine (MUPHORAN®)	64
D. STRATEGIES THERAPEUTIQUES ET PERSPECTIVES.....	66
V. ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PREVENTION DU MELANOME CUTANE 70	70
A. L'INFORMATION PREVENTIVE	70
B. CONSEILS	70
1. Les sujets à risque accrus de cancer de la peau	70
2. Photoprotection.....	71
3. Entretien pharmaceutique	74
CONCLUSION.....	76
ANNEXES.....	77
BIBLIOGRAPHIE	81

ABREVIATIONS

- UV : Ultraviolet
- SSM : Mélanome superficiel extensif
- LM : Lentigo maligna
- NM : Mélanome nodulaire
- AJCC : American Joint Committee on Cancer
- ALM : Mélanome acrolentigineux
- DM : Mélanome desmoplastique
- ECG : Electrocardiogramme
- FPS : Facteur de protection solaire
- MM : Mélanome malin
- MIS : Mélanome in situ
- NeM : Mélanome naevoïde
- SC : Sous-cutanée
- TiL : Lymphocyte d'infiltration tumorale
- VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
- NK : Cellules tueuses naturelles (natural killer)
- RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

INTRODUCTION

La peau constitue la première barrière de défense de l'organisme qui protège de la plupart des agressions extérieures, c'est une véritable barrière physique capable de se régénérer et de se cicatriser. C'est un organe composé de plusieurs couches de tissus.

La peau joue aussi un rôle de protection contre les rayons du Soleil, notamment les UV (ultraviolets), grâce aux mélanocytes qui sont des cellules qui ont la capacité de pigmenter la peau. Néanmoins, une exposition excessive ou prolongée au Soleil peut, à cause des UV, dérégler une cellule de base normale et la transformer. Cette cellule devenue anormale va se multiplier et donner d'autres cellules anormales qui vont elles mêmes proliférer de façon anarchique et excessive formant une masse qu'on appelle tumeur maligne, c'est le cancer. On estime que 2/3 des cancers de la peau sont imputables aux UV (naturels ou artificiels).

Il existe 2 grands types de cancer de la peau : les carcinomes qui se développent à partir des kératinocytes et les mélanomes qui eux se développent à partir des mélanocytes.

Le carcinome est bien plus fréquent que le mélanome mais aussi bien moins dangereux car il ne développe presque jamais de métastases. Il présente une évolution lente et est peu agressif ce qui le rend rarement létal. A l'opposé le mélanome se distingue par une évolution rapide avec un risque d'apparition de métastases élevé si la prise en charge se fait tardivement ce qui impactera fortement le pronostic vital.

Depuis une dizaine d'années, la prise en charge du mélanome métastatique s'est nettement améliorée que ce soit dans les traitements avec l'apparition de nouveaux médicaments dans le domaine de l'immunothérapie et de la thérapie ciblée mais aussi dans l'encadrement et le suivi du patient avec de nouvelles missions pour les professionnels de santé.

Nous allons voir dans ce travail ce qu'est le mélanome cutané, ses caractéristiques ainsi que l'évolution dans sa prise en charge et le rôle du pharmacien d'officine.

I. LA PEAU

A. DEFINITIONS

La peau est le plus grand organe du corps humain et aussi le plus lourd. Mesurant près de 2m² et pesant environ 3,5kg, elle constitue une véritable barrière de défense contre les agressions extérieures, comme les bactéries, les virus ou encore le soleil de par les UV. Mais ce n'est pas sa seule fonction :

- C'est aussi un organe sensoriel : composée de récepteurs nerveux elle est capable de détecter des informations extérieures telles que la température ou la douleur.
- Elle participe à la régulation de la température corporelle.
- Elle fabrique de la vitamine D quand elle est exposée au soleil, qui est essentielle au bon fonctionnement de notre organisme.
- Elle a un impacte psychosocial significatif autant d'un point de vu d'apparence physique que de moyen de communication.
- Elle est composée de 3 couches distinctes : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (1).

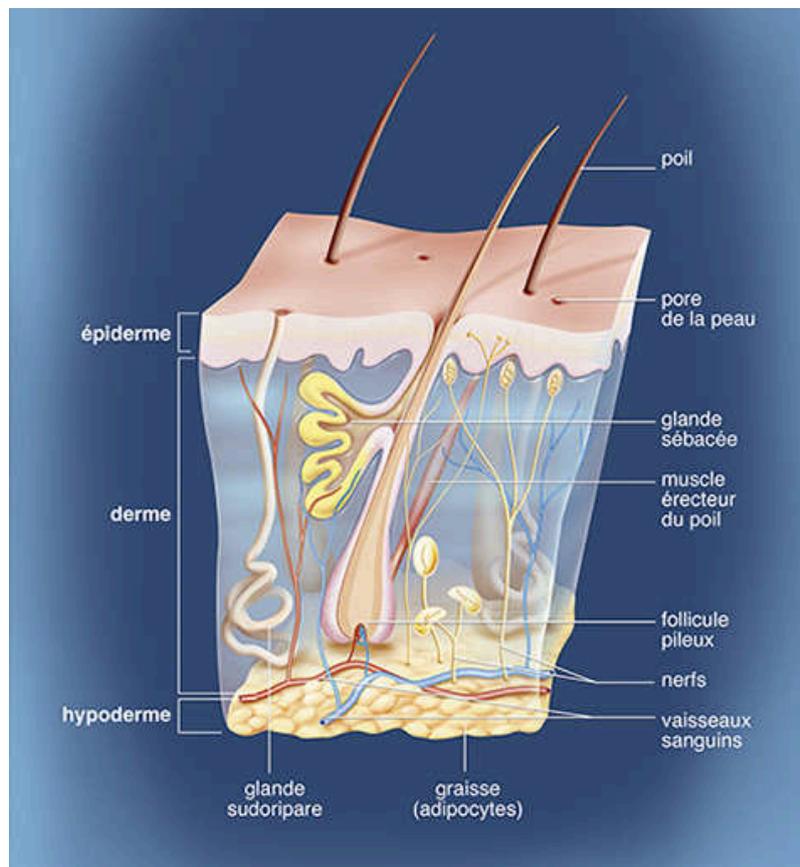


Figure 1 : Les différentes couches de la peau (2)

B. L'ÉPIDERME

1. Composition cellulaire

L'épiderme est composé de quatre grands types de cellules différentes :

- Les kératinocytes, cellules majoritaires, on les retrouve dans toutes les couches de l'épiderme. Ils sont riches en kératine ce qui confère la rigidité de la peau.
- Les mélanocytes, cellules uniquement présentes dans la couche basale. Cellules à l'origine de la pigmentation de la peau qui est due à la production de mélanine.
- Les cellules de Langerhans, ce sont des cellules de forme dendritique. Elles ont pour rôle de protéger la peau de l'action d'un éventuel pathogène en engageant une réponse immunitaire.
- Les cellules de Merkel, on les retrouve dans la couche basale reliées à une fibre nerveuse. Elles participent à la sensation tactile (notamment au niveau de la paume des mains, pulpes des doigts, lèvres et dos des pieds)(3).

2. Structure

L'épiderme est composé de cinq couches (Figure 2) :

- Couche basale, c'est la première couche de l'épiderme. Elle est constituée d'une rangée de cellules de forme prismatique qui repose sur une lame basale. Seules ces cellules se diviseront afin de renouveler l'épiderme. Les cellules produites migreront progressivement vers les couches supérieures.
- Couche épineuse ou corps muqueux de Malpighi, composée de plusieurs couches de kératinocytes qui s'aplatissent progressivement vers la surface. On y retrouve les cellules de Langerhans.

- Couche granuleuse (*stratum granulosum*), les cellules commencent à prendre une forme légèrement pavimenteuse. Elles ne possèdent plus de noyau et des grains y apparaissent. La kératinisation des kératinocytes commence (qui évoluent en cornéocytes).
- Couche claire (*stratum lucidum*), n'est pas toujours présente. On la retrouve au niveau de la paume des mains et de la paume des pieds.
- Couche cornée (*stratum corneum*), ce sont les cornéocytes, des cellules mortes pleines de kératine empilées les unes sur les autres. Elles sont le résultat de l'ultime phase de maturation des kératinocytes qui remontent progressivement depuis la couche basale. Ces cellules se détachent continuellement, c'est la desquamation (4).

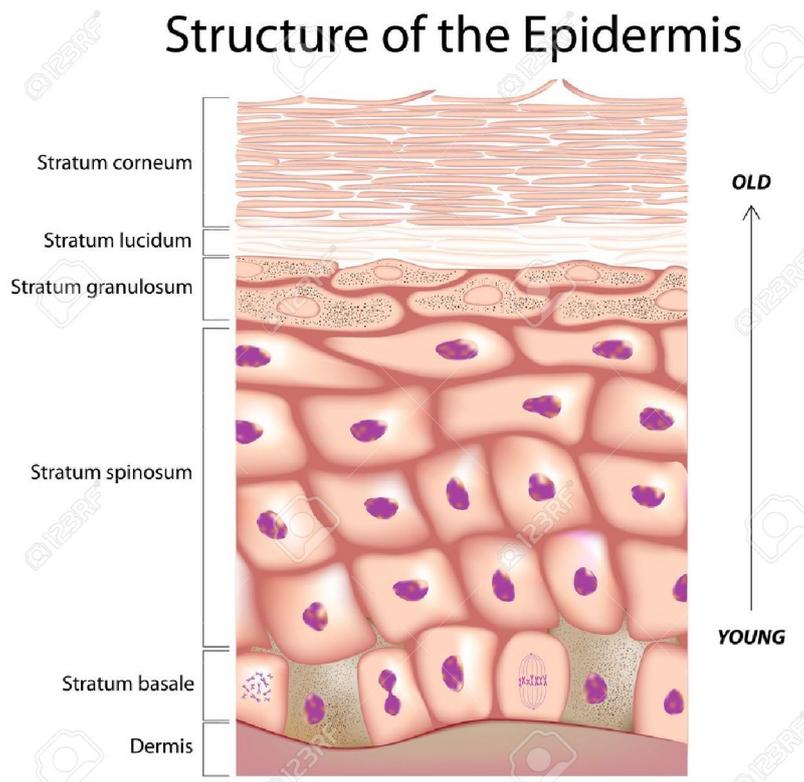


Figure 2 : Structure de l'épiderme. Schéma montrant les couches et la quantité relative des différents types cellulaires (3).

3. Mélanocytes

Les mélanocytes proviennent de la différenciation des mélanoblastes (cellules progénitrices). Les mélanoblastes sont issus de la crête neurale. A savoir que les mélanocytes ne se trouvent pas que dans la peau mais aussi dans l'œil ou le cerveau, pouvant créer des mélanomes uvéaux.

Les mélanocytes se situent dans la couche basale de l'épiderme, au contact des kératinocytes via leurs dendrites. Leur stabilité (homéostasie) est assurée par les kératinocytes grâce à des échanges intracellulaires (signaux de transduction) et intercellulaires (adhésion cellule-cellule). Aussi quand les kératinocytes sont exposés au soleil ils vont augmenter la production de facteurs spécifiques et stimuler les mélanocytes (5).

Une fois stimulés, les mélanocytes vont produire de la mélanine via des organites intracytoplasmiques spécifiques : les mélanosomes. Ils vont passer par quatre stades de maturation. Le dernier stade sera atteint lorsque les enzymes spécifiques de la production de mélanine, à savoir la tyrosinase et les TRP-1 et TRP-2 (*tyrosinases related proteins 1 et 2*), leurs seront transmises via le transport endosomal. Cela correspond au processus de la mélanogenèse.

En fonction des enzymes présentes dans les mélanosomes, il existe deux voies de synthèse conduisant à deux types de mélanine :

- L'eumélanine, pigment marron-brun pauvre en soufre, les mélanosomes la produisant sont nommés eumélanosomes ;
- La phéomélanine, pigment jaune-orangé riche en soufre, les mélanosomes la produisant sont nommés phéomélanosomes.

Une fois à maturité, donc contenant de la mélanine, ils seront transférés vers les kératinocytes pour les protéger des effets mutagènes des rayons UV. Cela est possible grâce aux extrémités dendritiques des mélanocytes et du réseau de microtubules qui permet d'amener les mélanosomes matures vers ces dendrites. Il s'en suit des mécanismes d'exocytose-endocytose ou de cytophagocytose pour réaliser le transfert jusqu'aux kératinocytes (6).

C. LE DERME

1. Structure

Le derme est constitué de tissu conjonctif. Il est séparé en deux zones :

- Le derme superficiel (derme papillaire), la partie haute. C'est un tissu conjonctif lâche riche en terminaisons nerveuses
- Le derme profond (derme réticulaire), la partie basse. C'est un tissu conjonctif dense riche en fibres élastiques, bien plus épais que le derme superficiel.

2. Composition cellulaire

Le derme étant un tissu conjonctif il contient des cellules différentes séparées les unes des autres. On va y trouver :

- Des fibroblastes qui jouent un rôle dans l'élasticité des tissus en synthétisant le collagène
- Des cellules immunitaires comme des histiocytes et des mastocytes, indispensable dans la lutte immunitaire de la peau.

3. Rôles

Ses différents rôles sont en lien avec sa composition :

- Fibres : souplesse et solidité de la peau
- Substance fondamentale : réserve d'eau
- Cellules immunitaires : défense immunitaire
- Vaisseaux sanguins : nutrition de l'épiderme
- Glandes sudoripares : thermorégulation (4).

D. L'HYPODERME

1. Structure et composition

L'hypoderme est la couche de la peau la plus profonde. C'est un tissu conjonctif adipeux se trouvant sous le derme. Etant un tissu conjonctif il contient donc des cellules, des fibres et de la substance fondamentale. Ce qui le distingue c'est qu'il est composé majoritairement d'adipocytes.

L'hypoderme a une épaisseur variable en fonction de la partie du corps. Il est épais au niveau des talons, du ventre, et des fesses et il est fin au niveau des articulations.

A savoir la cellulite est une anomalie de l'hypoderme qui peut apparaître en cas de troubles circulatoires, de déséquilibre alimentaire, de sédentarité ou elle peut être due aux hormones féminines.

2. Rôles

Les rôles de l'hypoderme sont dus à la présence des adipocytes :

- Il protège contre les chocs grâce à son épaisseur
- C'est une réserve d'énergie (triglycérides)
- C'est un isolant thermique
- D'un point de vue morphologique il modèle la silhouette en fonction de l'âge, du sexe et de l'état nutritionnel de l'individu.

E. LES GLANDES CUTANÉES

On va retrouver au niveau du derme et de l'hypoderme différentes glandes cutanées, ce sont les annexes de la peau :

- Les glandes sudoripares (ou sudorales) eccrines : fabriquent la sueur eccrine, composée essentiellement d'eau contenant des sels minéraux. Elles sont présentes sur tout le corps, principalement au niveau du front, de la paume des mains, de la plante des pieds et de la poitrine.

- Les glandes sudoripares apocrines : responsables de l'odeur corporelle. Elles sont beaucoup moins nombreuses, on les retrouve uniquement au niveau des aisselles, des mamelons et du pubis. Produisent la sueur apocrine, quelques millilitres par jour. Cette sueur est composée d'eau, de lipides, de déchets organiques et contient des phéromones.
- Les glandes sébacées sont présentes sur tout le corps à l'exception de la paume des mains et de la plante des pieds. Elles produisent le sébum qui va avoir plusieurs rôles :
 - Lubrifier les poils et les cheveux pour les protéger
 - Limiter les pertes d'eau à travers de la peau en s'opposant à son passage
 - Lutter contre les infections grâce à son pH acide
 - Participer à la constitution du film hydro-lipidique protégeant l'épiderme.

A savoir, l'acné est une anomalie du fonctionnement des glandes sébacées, due à une accumulation de sébum dans ces dernières.
- Les follicules pileux des poils et des cheveux, associés à une glande sébacée (4).

II. LE MELANOME

A. DESCRIPTION

Le mélanome survient lors de la transformation maligne et de la prolifération incontrôlée de mélanocytes. C'est l'un des cancers les plus hétérogène, que ce soit au niveau de ses caractéristiques cliniques ou de son étiologie.

Il y a quatre principaux types de mélanomes cutanés :

- Le **mélanome superficiel extensif** (Superficial Spreading Melanoma : SSM) ;
- Le **mélanome nodulaire** (NM) ;
- Le **mélanome de Dubreuilh** (Lentigo maligna : LM) ;
- Le **mélanome acrolentigineux** (ALM).

A chacun d'eux sont associés différents facteurs épidémiologiques, dermatologiques et histopathologiques que nous verrons plus en détail après.

B. EPIDEMIOLOGIE

Au début du 21^e siècle, le mélanome reste une tumeur maligne potentiellement mortelle. L'incidence du mélanome continue d'augmenter. Bien que la plupart des patients aient une maladie localisée au moment du diagnostic et soient traités par excision chirurgicale de la tumeur primaire, de nombreux patients développent des métastases.

L'incidence du mélanome malin a augmenté dans le monde entier, entraînant un problème socio-économique important. Etant encore un cancer rare il y a un siècle, le risque moyen de développer un mélanome est désormais de l'ordre de 1 / 50 dans de nombreuses populations occidentales.

À partir des années 1960, l'incidence de ce cancer a augmenté dans les populations blanches et, par conséquent, le mélanome est devenu l'un des cancers les plus fréquents dans les populations à peau claire. Le mélanome est maintenant considéré comme le cinquième cancer le plus fréquent chez les hommes et le sixième cancer le plus fréquent chez les femmes aux États-Unis, où l'incidence du mélanome malin de 1973 à 2002 a augmenté de 270%. Actuellement, 1 Américain sur 63 développera un mélanome au cours de sa vie. Le programme américain de surveillance, d'épidémiologie et de résultats finaux (SEER) a estimé qu'il y a environ 793 283 hommes et femmes vivant aux États-Unis qui avaient des antécédents de mélanome invasif (385 054 hommes et 408 229 femmes). En 1973, le taux d'incidence du mélanome aux États-Unis était de 6,8 pour 100000 et de 2003 à 2007, ce taux est passé à 20,1 pour 100000 (7).

Selon les données recueillies au cours de la période 1998-2002, Mackie et ses collègues ont montré que l'incidence la plus élevée enregistrée de mélanome dans le monde se trouve dans le Queensland (Australie), où il y a une incidence égale à 55,8/105/an pour les hommes et 41,1/105/an pour les femmes. L'incidence de ce cancer est également élevée en Nouvelle-Zélande (34,8/105/an et 31,4/105/an pour les hommes et les femmes, respectivement). Les taux d'incidence rapportés

varient en Europe et sont les plus élevés en Suisse et dans les pays scandinaves de Norvège, de Suède et du Danemark. Les taux d'incidence en Europe sont plus élevés dans les pays les plus riches, par rapport aux données des États baltes de Lettonie, de Lituanie, d'Estonie, de Biélorussie et de Serbie, bien que des données récentes montrent une augmentation de l'incidence dans de nombreux pays d'Europe de l'Est (7).

En Europe on a donc des taux d'incidence plus élevés dans les pays du Nord et des taux plus bas dans les pays du Sud. Deux causes probables qui justifient cela : un modèle d'exposition au soleil différent, dans les pays du Sud l'exposition au soleil est d'avantage chronique et prolongée, tandis que dans le Nord il s'agit principalement d'une exposition par intermittence. La deuxième cause est que les personnes des pays du Sud présentent une peau plus pigmentée ce qui leur confère une meilleure protection contre les rayons UV.

La majorité des pays présentent donc une augmentation rapide de l'incidence du mélanome durant le XXe siècle, avec un ralentissement du taux d'incidence à partir des années 1990.

Non seulement le taux d'incidence de ce cancer augmente mais aussi son taux de mortalité. Aux États-Unis, entre 1977 et 1990, le taux de mortalité a augmenté chaque année de 1,4%. Depuis 1990, il a affiché une légère tendance à la baisse et a diminué de 0,3% jusqu'en 2002. De 2003 à 2007, l'âge médian de décès par mélanome malin était de 68 ans. Il y a un taux de mortalité plus élevé chez les hommes (+ 2,3% de 1975 à 1989 et + 0,2% de 1989 à 2007) par rapport aux femmes du même âge aux États-Unis (+ 0,8% entre 1975-1989 et pendant la période 1989-2007) car il semble diminuer de -0,6% (8).

Contrairement aux autres tumeurs solides, le mélanome affecte principalement les personnes jeunes et d'âge moyen. L'âge médian au moment du diagnostic de mélanome est de 57 ans et il a été observé que l'incidence de ce cancer augmente linéairement après l'âge de 25 ans jusqu'à l'âge de 50 ans puis ralentit, surtout chez les femmes.

La répartition des sites privilégiés de survenue du cancer dépend du sexe: les zones les plus courantes sont le dos pour les hommes et les bras et les jambes pour

les femmes. Le taux d'incidence de cette maladie varie considérablement également en fonction de la couleur de la peau. La population blanche a un risque environ 10 fois plus élevé de développer un mélanome cutané que les populations noires, asiatiques ou hispaniques. Cependant, les populations blanches et afro-américaines ont un risque similaire de développer un mélanome plantaire, tandis que les mélanomes non cutanés (par exemple muqueux) sont plus fréquents dans les populations non blanches. Selon les dates recueillies au cours de l'année 2007 par SEER, le taux d'incidence du mélanome dans la population blanche était de 27,5 pour 100 000, tandis que chez les Noirs était de 1,1 pour 100 000 (aux États-Unis) (9).

Selon le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) concernant les cancers de la peau, il y a eu 1,52 millions de nouveaux cas et 121 000 décès associés. Toutes les 4 minutes une personne meurt d'un cancer de la peau.

En 2023 c'est le cancer pour lequel l'incidence augmente le plus avec +2% par an entre 2010 et 2023. Pour finir les perspectives du CIRC pour les 20 prochaines années ne sont pas optimistes, ils envisagent une augmentation de 78% et de 73% respectivement pour l'incidence et la mortalité du mélanome (10).

C. FACTEURS DE RISQUE

Le mélanome est considéré comme une maladie multifactorielle, prenant en compte la susceptibilité génétique et l'exposition environnementale.

Le facteur de risque environnemental le plus susceptible d'entraîner un mélanome est l'exposition aux rayons UV car ces derniers ont un effet génotoxique. Une exposition intermittente au soleil semble être un déterminant majeur pour le risque de développer un mélanome. Des antécédents de coup de soleil dans l'enfance sont associés au risque le plus élevé. En revanche un schéma continu d'exposition chronique au soleil est davantage associé aux cancers cutanés non mélanome.

L'exposition artificielle aux UV peut jouer un rôle dans le développement du mélanome. En effet, la quantité d'UVA se produisant lors d'une séance de bronzage typique est significativement plus élevée par rapport à l'exposition pendant les activités de plein air ordinaires ou même pendant les bains de soleil (11).

D. LES DIFFERENTS TYPE DE MELANOMES

1. Melanome superficiel extensif (SSM = superficial spreading melanoma)

Le SSM est le type de mélanome le plus courant dans la population blanche, représentant 70 à 80% de tous les mélanomes. Il est généralement diagnostiqué entre 30 et 50 ans et survient plus souvent chez les femmes. Ce type de mélanome peut survenir à n'importe quelle localisation anatomique, le plus souvent sur le tronc chez l'homme et sur les membres inférieurs chez la femme. Les patients rapportent généralement des changements survenus dans la lésion pigmentée au cours des 1 à 5 dernières années. Initialement, dans sa phase de croissance horizontale, le SSM se présente comme une macule de couleur brun clair à noir, avec des bordures irrégulières. En phase de croissance verticale, la surface est rugueuse ou papillomateuse et peut être ulcérée(12).

La dermatoscopie d'un SSM montre généralement une ou plusieurs des caractéristiques dermatoscopiques suivantes:

- Un voile bleu-blanc correspondant histopathologiquement à la mélanine dans le derme moyen avec orthokératose épidermique sus-jacente ;
- Plusieurs points bruns correspondant à des mélanocytes malins épidermiques suprabasaux représentant la propagation pagétoïde du SSM, c'est à dire l'envahissement de l'épiderme supérieur par le bas. C'est un phénomène rare et une possible indication d'un état précancéreux ou cancéreux ;
- Dépigmentation cicatricielle ou zones laiteuses blanches (zones de régression tumorale) ;

- Points noirs périphériques et/ou globules (représentant des mélanocytes malins trouvés au niveau ou à proximité de la couche cornée) ;
- De multiples couleurs ;
- Des structures cristallines ou une chrysalide qui peuvent être observées avec une dermatoscopie polarisée uniquement, correspondant à une altération du stroma ;
- Et des structures vasculaires irrégulières(12).

Les caractéristiques histopathologiques du SSM comprennent une asymétrie, une mauvaise circonscription et un manque de maturation cellulaire. Les mélanocytes malins se propagent dans les couches de l'épiderme sous forme de cellules uniques et de nids (phase de croissance horizontale). La phase de croissance verticale est caractérisée par des mitoses ou nids de mélanocytes malins dans le derme, souvent accompagnés d'un infiltrat lymphocytaire. Les mélanocytes sont épithélioïdes, avec de gros noyaux et un cytoplasme abondant(13).

Voici quelques exemples de mélanomes superficiels extensifs en image :



Figure 3 : Image de mélanome superficiel extensif. Une femme de 29 ans a présenté un SSM invasif (Breslow 1,2 mm) sur la hanche(14).

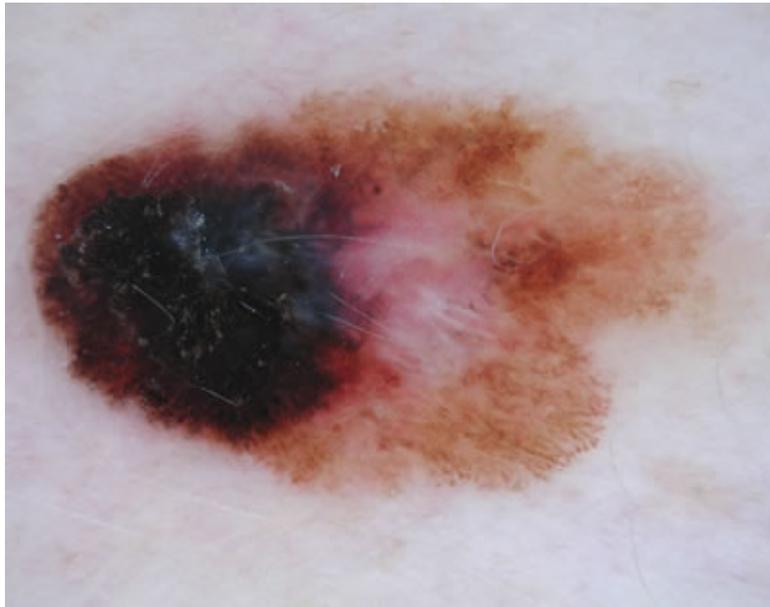


Figure 4 : Image de mélanome superficiel extensif (14) La lésion (Breslow 1,8 mm) a été trouvée sur le haut du dos d'un homme de 67 ans et a été rapidement largement excisée. Ce SSM montre une asymétrie évidente, des couleurs multiples et des bordures et des textures irrégulières. Il a également un composant nodulaire invasif noir évident à gauche. Une inspection minutieuse révèle que les deux «pattes» de droite ont des réseaux pigmentaires très différents en accord avec sa nature chaotique.

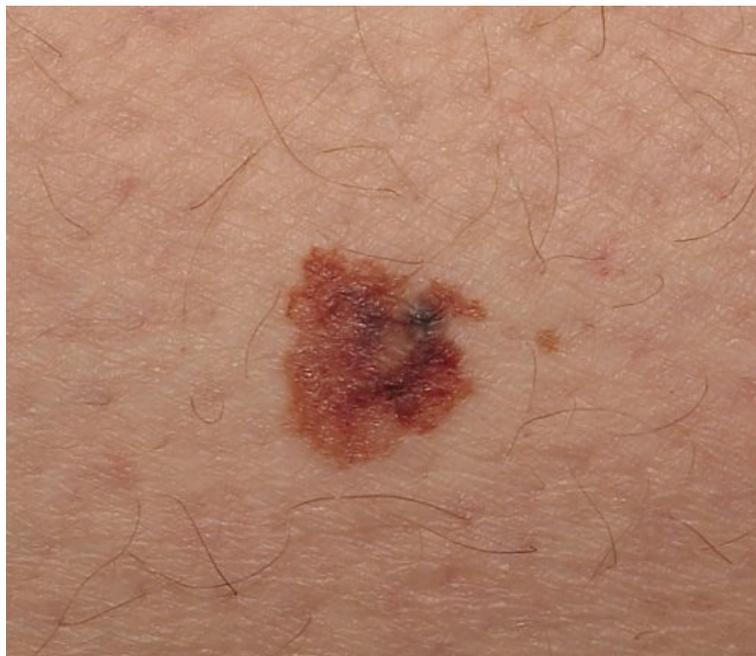


Figure 5 : Image de mélanome superficiel extensif (14) Petit SSM non invasif résultant d'un naevus préexistant chez une femme de 57ans.

2. Mélanome nodulaire (NM)

Le mélanome nodulaire est le deuxième type de mélanome le plus courant, représentant 15 à 30% de tous les mélanomes. Il est généralement diagnostiqué chez les personnes âgées de 40 à 50 ans, également fréquent chez les deux sexes. Les localisations les plus courantes sont le tronc, la tête et le cou. L'évolution de la lésion est généralement brève, la lésion se développe en quelques mois à 2 ans avant le diagnostic. Ce type de mélanome est considéré comme plus agressif que le SSM et se développe souvent rapidement. Il est généralement plus foncé que le SSM, est bien circonscrit et se présente sous la forme d'un nodule de couleur uniforme avec ou sans ulcération. Le NM présente souvent une pigmentation distincte et une surface brillante, ce qui permet la reconnaissance clinique de ce type de mélanome. En raison d'une phase de croissance horizontale très brève et du début précoce de la phase de croissance verticale, le NM est généralement diagnostiqué à un stade avancé. Même les très petites lésions de NM ont un potentiel métastatique.

Les caractéristiques dermatoscopiques du NM comprennent:

- des globules isolés
- un voile blanc bleu
- des stries blanches
- des vaisseaux irréguliers linéaires ou en pointillés
- une combinaison de couleurs bleue et noire dans la lésion, c'est l'une des caractéristiques dermatoscopiques récemment décrites qui peut aider à détecter les NM pigmentés, c'est ce qu'on appelle « la règle bleu-noir ».

Les fonctionnalités telles que les réseaux, les stries et les structures de régression ne sont pas visibles dans le NM. De plus, le NM peut également être manqué par la dermatoscopie si les caractéristiques du mélanome ne sont pas notées à la périphérie de la lésion, ou si la lésion est amélanotique. Dans la NM amélanotique, des indices dermatoscopiques tels que des vaisseaux atypiques ou des structures cristallines peuvent être utiles dans le diagnostic. Le composant dermique est caractérisé par une confluence nodulaire de mélanocytes atypiques. Les cellules néoplasiques sont épithélioïdes ou fusiformes, avec des mitoses fréquentes et souvent atypiques(12).



Figure 6 : Images cliniques de cinq mélanomes nodulaires consécutifs en médecine générale. Cas 1: Un petit nodule brun sur une peau non endommagée par le soleil à côté de l'aréole droite chez un homme de 42 ans. Cas 2: Un nodule bleu sur une peau endommagée par le soleil sur le mollet supérieur droit d'un homme de 75 ans. Cas 3: Un nodule brun sur une peau endommagée par le soleil sur la jambe latérale droite d'un homme de 85 ans. Cas 4: Un petit nodule bleu sur la peau endommagée par le soleil sur la partie supérieure du mollet d'un homme de 58 ans. Cas 5: Un très petit nodule brun sur une peau non endommagée par le soleil sur le dos d'une femme de 62 ans(15).



Figure 7 : Images en gros plan des mélanomes nodulaires présentés sur la figure 6. Cas 1: Un nodule brun bien délimité avec une bordure régulière, surmonté d'une flaque de sang frais suite au contact avec une plaque de pied de dermatoscope. Il y a un pigment brun maculaire sur trois côtés. Cas 2: Un nodule bleu brillant bien délimité avec une bordure régulière, avec une échelle de surface. Cas 3: Un nodule brun bien délimité avec une écaille de surface, plus légèrement colorée au centre, avec une zone excentrique plus foncée sur une partie de la bordure légèrement irrégulière. Cas 4: Un nodule noir bien délimité avec une bordure irrégulière. Cas 5: Un nodule brun et noir irrégulièrement pigmenté bien délimité avec une bordure nettement irrégulière(15).

3. Mélanome de Dubreuilh (LM, Lentigo maligna)

Le mélanome cutané primaire est généralement classé comme SSM, LM, NM ou ALM sur la base de la morphologie histologique et de la croyance que tous les mélanomes proviennent d'une voie commune. Cependant 4 études génomiques ont soutenu l'hypothèse que les mélanomes associés aux dommages chroniques du soleil sont génétiquement distincts de ceux qui surviennent sur les parties du corps exposées par intermittence au soleil.

Le LM est présent au niveau des zones exposées au soleil du visage, particulièrement sur les joues. Bien que LM et le mélanome desmoplastique (DM) aient des profils génétiques différents, leur cooccurrence fréquente et leur relation partagée avec l'exposition aux UV ont des implications cliniques importantes. Avec une population vieillissante, l'incidence du mélanome sur la peau endommagée par le soleil augmente. Un diagnostic précoce et une compréhension des différences sont importants pour optimiser la prise en charge des patients.

Le mélanome de Dubreuilh peut ressembler à un lentigo solaire, à une kératose actinique pigmentée ou à une kératose de type lichen plan. Le LM présente un long modèle de croissance radiale et représente 79%-83% de tous les cas de mélanome in situ (MIS).

Une fois que l'atteinte cutanée survient, le LM a le même pronostic que les autres mélanomes invasifs après ajustement pour l'épaisseur de Breslow (16).

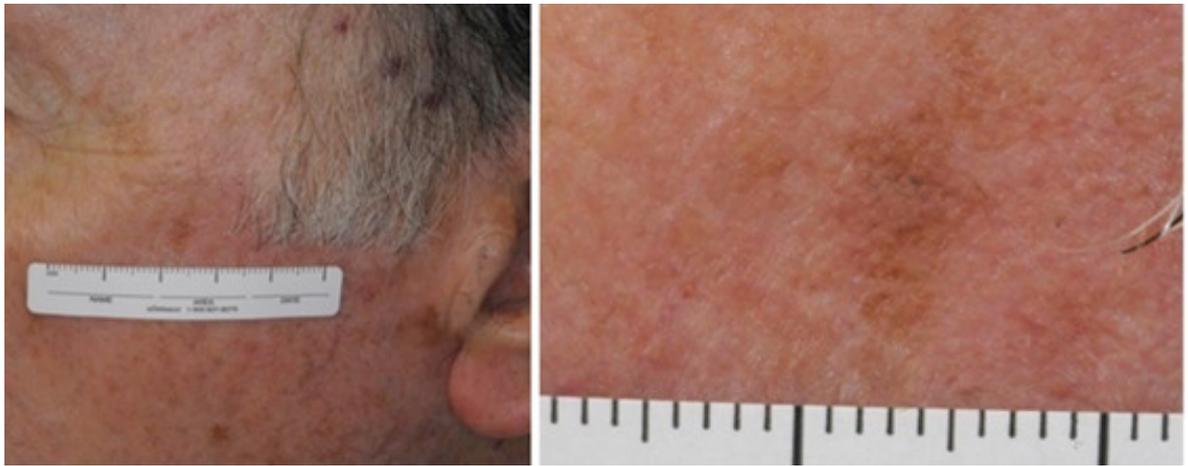


Figure 8 : Mélanome de Dubreuilh chez un homme de 76 ans ayant des antécédents de mélanomes multiples. Lors de son examen de suivi, une macule pigmentée irrégulière de 5 mm sur la joue gauche a été notée. Le mélanome de Dubreuilh est généralement à croissance lente et se présente sous la forme de macules plates, irrégulièrement pigmentées, brun à noir avec des bords asymétriques. Les bords peuvent être obscurcis par d'autres manifestations de dommages chroniques causés par le soleil; la régression est courante(16).

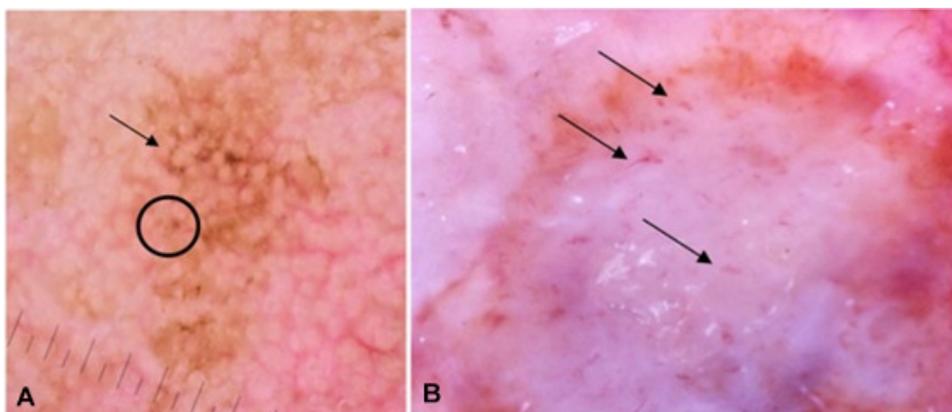


Figure 9 : A, Dermoscopie du mélanome de Dubreuilh montrant des lignes angulées (flèche) et des granules de points gris (cercle). B, Dermoscopie du mélanome desmoplastique révélant des vaisseaux sanguins polymorphes (flèches)(16).

4. Mélanome acrolentigineux (ALM)

Le mélanome acrolentigineux (ALM) est un sous-type de mélanome qui survient sur la peau acrale, qui comprend la paume des mains, la plante des pieds et les ongles. L'ALM est un sous-type rare de mélanome, ne représentant que 4 à 6% de tous les diagnostics de mélanome dans les populations caucasiennes.

Cependant, même s'il est encore rare, il s'agit du sous-type de mélanome le plus courant chez les personnes à la peau plus foncée, y compris celles d'origine asiatique ou africaine. Les patients atteints d'ALM ont tendance à avoir un mauvais pronostic, principalement dû à des retards de diagnostic et à un stade avancé de la maladie à la présentation.

Bien que nous en apprenions davantage sur les altérations génétiques trouvées dans l'ALM, les facteurs influençant la pathogenèse de ce sous-type de mélanome sont mal compris. Cependant, un traumatisme ou une inflammation chronique ont été proposés comme facteurs d'incitation possibles. Les patients atteints d'ALM ont tendance à être plus âgés, ont moins de naevus atypiques et ont une incidence plus faible de brûlure solaire que les patients atteints de mélanome à propagation superficielle (SSM). Les patients atteints d'ALM ont également tendance à avoir des antécédents personnels et familiaux plus élevés de tumeurs malignes non cutanées.

Comme pour la plupart des mélanomes, l'ALM précoce est asymptomatique et est généralement détectée à l'inspection visuelle (Figure 10). De nombreux patients, mais surtout les personnes âgées, ont des difficultés à examiner la plante des pieds, et il est courant que les praticiens mêmes expérimentés confondent les mélanomes sous-unguéaux comme des traumatismes ou des infections fongiques. Cela entraîne un retard dans les diagnostics et un pronostic plus mauvais pour les patients atteints de ce sous-type de mélanome. Il est donc important que les examens de dépistage cutané incluent la plante des pieds, la paume des mains et les ongles, y compris l'examen entre les orteils et les doigts (17).

Les patients atteints d'ALM ont tendance à avoir moins de naevus cutanés, de ce fait ils ne sont pas souvent suivis en dermatologie et il est donc important que les

médecins de spécialités non dermatologiques se familiarisent avec les caractéristiques cliniques de l'ALM (18).

Lors de l'inspection macroscopique, l'ALM se présente généralement sous la forme d'une macule pigmentée ou d'une papule sur la plante des pieds ou la paume des mains qui a une bordure irrégulière et un pigment panaché. Au fur et à mesure de leur progression, les lésions ALM peuvent devenir de gros nodules exophytiques contenant des zones de pigment bleu-noir.

Les lésions amélanotiques sont courantes et se présentent sous forme de macules roses ou de nodules. L'ALM est souvent confondue au début avec d'autres affections, notamment des plaies traumatiques non cicatrisantes, des verrues, des infections fongiques, des granulomes pyogènes ou des hématomes. Les mélanomes sous-unguéaux sont particulièrement difficiles à diagnostiquer, en particulier s'ils sont amélanotiques. Ces lésions peuvent être traitées pendant de nombreuses années comme des infections fongiques ou des plaies traumatiques non cicatrisantes. Ce n'est souvent que lorsque la lésion devient exophytique ou pigmentée qu'une biopsie est réalisée et que le diagnostic est posé.

Les mélanomes sous-unguéaux se présentent souvent d'abord sous forme de stries pigmentées dans le lit de l'ongle et peuvent souvent être confondus avec des hémorragies sous-unguéales. Cependant, les hémorragies sous-unguéales se déplaceront au fur et à mesure que l'ongle poussera tandis que les lésions ALM resteront en place (18).



Figure 10 : Mélanome acrolentigineux (17). Une macule pigmentée irrégulière avec une ulcération superficielle et des croûtes hémorragiques brunes a été observée sur le talon (A). Une vue rapprochée de la lésion (B).

E. LES MELANOMES MALINS RARES

Le mélanome malin (MM) est l'un des cancers les plus difficiles à diagnostiquer car il nécessite un haut niveau d'expertise du dermatologue pour détecter les lésions à un stade précoce et de l'histopathologiste pour interpréter l'architecture complexe des biopsies cutanées. De plus, les MM présentent diverses manifestations clinicopathologiques et cytologiques. La reconnaissance de certaines variantes MM avec des présentations inhabituelles est encore plus difficile en raison de leur rareté (19).

Bien que les variantes de MM rares représentent généralement moins de 2% de tous les mélanomes, leur pronostic est souvent mauvais et leur mauvais diagnostic peut entraîner des erreurs de manipulation potentiellement dangereuses associées à des allégations de fautes professionnelles médicales. Le diagnostic

précoce des MM est donc d'une importance vitale pour une prise en charge appropriée et une issue positive.

Dans de nombreux cas, la dermatoscopie peut aider à déterminer le potentiel malin de la lésion et à faire la distinction entre les variantes clinicopathologiques du MM(20).

1. Le mélanome desmoplastique (MD)

Le mélanome desmoplastique apparaît principalement sur les zones de la peau exposées au soleil, en particulier la tête et le cou. Il survient de novo ou avec d'autres types de mélanome (Mélanome de Dubreuilh ou autres mélanomes in situ). Et il touche principalement les personnes de plus de 60 ans en étant deux fois plus fréquent chez les hommes que chez les femmes. Sur l'ensemble des mélanomes malins il représente 4%(21).

Deux sous-types histologiques de MD ont été définis, en fonction du degré de cellularité et/ou de desmoplasie : mélanome desmoplastique pur et mélanome desmoplastique mixte. La présentation clinique du MD est souvent non spécifique avec des lésions présentant une croissance locale, un nodule ou une plaque palpable, et une absence de pigmentation dans environ 60% des cas, en particulier dans le type pur (avec fibrose proéminente). Ces lésions peuvent donc être confondues cliniquement avec une cicatrice, un fibrome, des carcinomes basocellulaires et épidermoïdes, ou une fibromatose, retardant leur diagnostic et la mise en place du bon traitement.

Le MD mixte peut être plus facile à identifier car la pigmentation clinique est plus fréquente dans ce sous-type et elle est plus souvent associée au mélanome de Dubreuilh ou au SSM que le MD pur (22).

Sous dermatoscopie, les seuls indices diagnostiques pour les lésions hypopigmentées ou amélanotiques sont les zones sans structure en forme de cicatrice blanche brillante et les modèles vasculaires atypiques, tels que les vaisseaux irréguliers en pointillés ou linéaires (également appelés vaisseaux serpentins) et les zones rouges laiteuses (Figure 11, panneaux a-1 à b-4). Dans

deux études analysant des cas de DM, toutes les lésions présentaient au moins une structure spécifique au mélanome et des structures de régression visibles. Parfois, les DM ont de petits points gris, des vaisseaux atypiques, des globules atypiques ou un réseau pigmenté négatif. La dermatoscopie est particulièrement utile sur les lésions pigmentées en raison de la présence d'un réseau atypique, d'un pseudo-réseau ou de structures rhomboïdales.

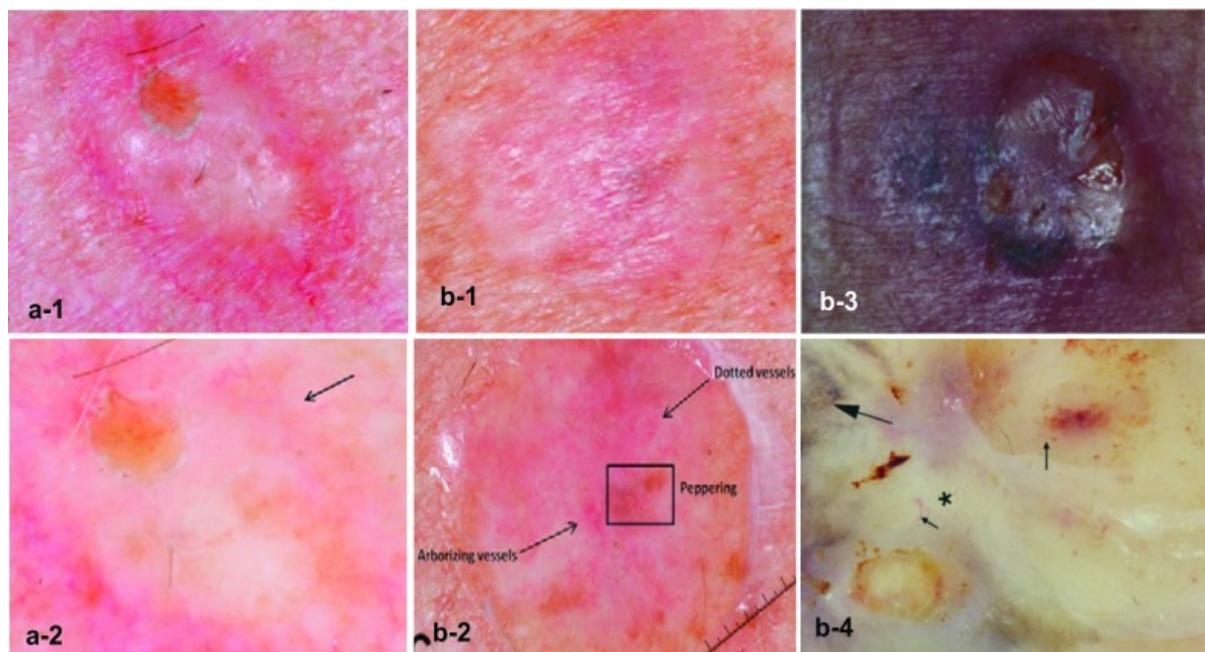


Figure 11 : Images de mélanomes desmoplastiques (22)

a Type pur: photo en gros plan a-1 d'un nodule kystique et dermatoscopie a-2 montrant des vaisseaux en pointillés atypiques (flèche).

b Type mixte: photographie en gros plan b-1, b-3 et la dermatoscopie b-2, b-4 montre des structures de régression (encadré en b-2), des vaisseaux en pointillés (flèches en b-2), une régression motif "poivrant" (grosse flèche en b-4), vaisseaux linéaires irréguliers (petites flèches en b-4) et une zone sans structure en forme de cicatrice blanche (astérisque en b-4).

Au diagnostic, souvent tardif, la plupart des DM sont épais avec une profondeur moyenne de Breslow comprise entre 2,0 et 6,5 mm, significativement supérieure à celle trouvée avec les non-DM (22).

Néanmoins, à des profondeurs d'invasion similaires, les DM sont associés à un risque plus faible de métastases que les autres mélanomes. De plus, les DM de type pur ont une évolution clinique moins agressive que les DM mixtes, avec un taux de mortalité spécifique au mélanome à 5 ans de 11 contre 31% ($p < 0,01$). Par conséquent, une distinction entre ces sous-types de DM est importante pour la prise de décision thérapeutique. Le facteur de transcription SOX10 exprimé dans plus de 95% des cas peut également être utilisé comme marqueur sensible pour le diagnostic du DM (24,25).

2. Mélanome polypoïde

C'est un mélanome qui a une configuration polypoïde (configuration qu'on peut retrouver dans d'autres types de mélanome), il est régulièrement considéré comme une variante clinique du mélanome nodulaire.

Il peut être sessile ou attaché à la peau par un pédoncule. Il est caractérisé par une croissance exophytique et des ulcérations fréquentes. Aussi il n'est pas nécessairement pigmenté ce qui peut entraîner une erreur diagnostic au vu de sa ressemblance avec des lésions bénignes. Il est présent sur la peau et dans les muqueuses (œsophage, voies respiratoires supérieures, voies biliaires, rectum, vagin).

Le mélanome polypoïde montre une croissance rapide avec une vascularisation active ce qui lui donne un caractère agressif, avec la possibilité de développer des métastases en quelques semaines.

Aucune donnée génétique n'est actuellement disponible pour ce type de mélanome(26).

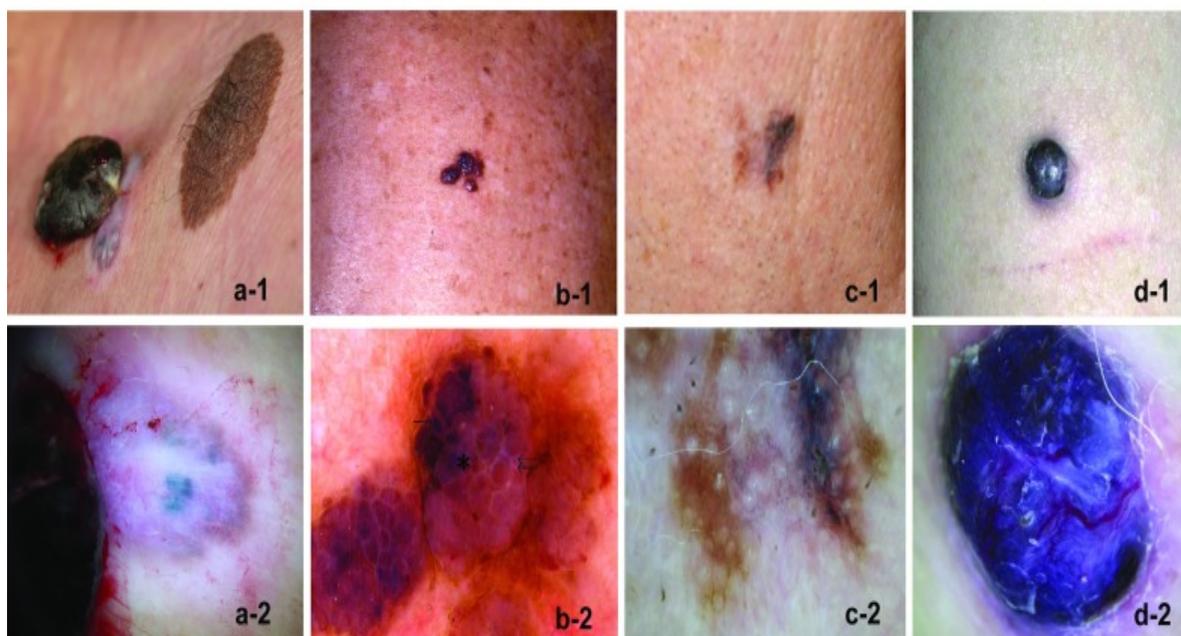


Figure 12 : Images de quatre sous-types inhabituels de mélanome malin (27)

Un mélanome polypoïde. a-1 Photographie en gros plan d'une lésion pigmentée pédonculée de 3 cm de diamètre sur le tronc postérieur, dans laquelle la partie supérieure est attachée à la peau pigmentée brun-bleu avec un pédoncule incolore de seulement 0,5 cm. La dermatoscopie a-2 montre un voile bleu-blanc dans la lésion exophytique, et de gros nids bleu-gris et des zones blanchâtres à la base du pédoncule. b Mélanome cutané. b-1 Photographie en gros plan d'une lésion vasculaire pigmentée du thorax. b-2 La dermatoscopie montre des zones tachetées brun foncé, des zones de couleur brun-rose clair et une couleur «bleue» sans voile. c Mélanome malin verruqueux. c-1 Photographie en gros plan d'une lésion verruqueuse du visage. c-2 La dermatoscopie montre des voiles blanc bleuâtre avec des points et des globules, et poivrant dans certaines zones. d Mélanocytome épithélioïde pigmenté. d-1 Photographie en gros plan d'un nodule pigmenté sur le bras. d-2 La dermatoscopie montre une lésion bleue homogène avec des structures blanchâtres, un voile bleu-blanc et des vaisseaux polymorphes.

Ce mélanome touche principalement les jeunes de 20 à 39 ans et son pronostic est mauvais du fait de son haut taux d'ulcération et d'une pénétration profonde (indice de Breslow élevé). Son taux de survie à 5 ans est faible allant de 32 à 42% contre 57% pour le mélanome nodulaire et 77% pour le SSM (26).

3. Mélanome muqueux

Le mélanome muqueux est extrêmement rare (environ 1% des mélanomes malins). Il apparaît principalement sur la tête et le cou. Dans 49,1% des cas on le retrouve dans la cavité nasale, dans 23,1% des cas dans les sinus paranasaux, dans 18,8% des cas dans la cavité buccale, dans 5,5% des cas dans le nasopharynx, dans 2,9% des cas dans la glande parotide et dans une moindre mesure au niveau des régions ano-rectale, vulvo-vaginale et les voies urinaires (30).

Les localisations du mélanome muqueux sont donc souvent cachées ce qui retarde le diagnostic, avec souvent la détection de la tumeur à un stade avancé avec un mauvais pronostic (taux de survie global moyen à 5 ans inférieur à 30%).

Dans ce type de mélanome on retrouve souvent une surexpression de la tyrosine kinase c-KIT (39 à 88%) qui pourrait donc être pris pour cible avec un inhibiteur spécifique dans le traitement des formes métastatiques du mélanome muqueux (31).

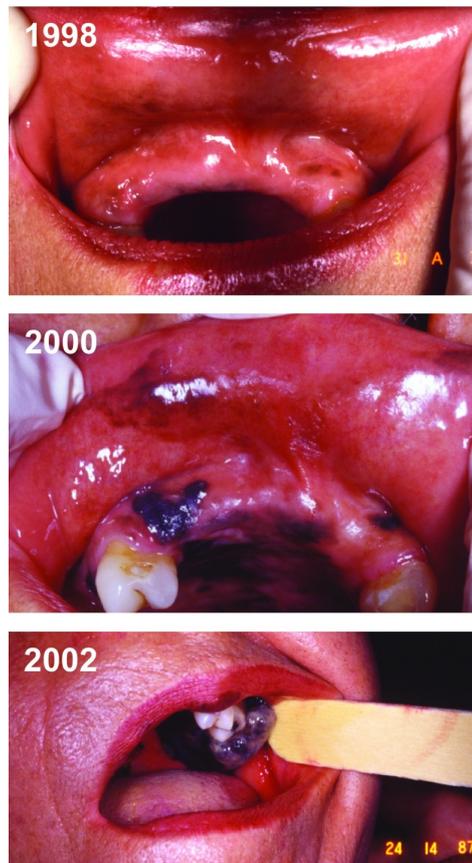


Figure 13 : Rapport de cas d'un mélanome muqueux. Ces 3 images représentent l'évolution sur 4 ans d'un mélanome muqueux situé dans la

cavité buccale d'une femme de 70 ans. La première (en 1998) a été prise à la première consultation et le patient a refusé de faire une biopsie. La deuxième (en 2000) le diagnostic de mélanome a été posé et la patiente n'a pas voulu être traitée. La troisième image (en 2002) la chirurgie a finalement été réalisée (31).

4. Mélanome naevoïde

Le mélanome naevoïde (NeM) est considéré comme l'un des mélanomes les plus difficiles à diagnostiquer car il imite un naevus bénin mais se comporte comme un mélanome invasif, avec des récurrences locales et des métastases(19). Typiquement, il se présente sous la forme d'un nodule noir ou brun (59% des cas), qui peut être en forme de dôme ou verruqueux, survenant sur le tronc ou les membres de patients adultes(32). Les lésions peuvent également avoir une topologie de type plaque (30%) ou ressembler à une papule (11%). L'histopathologie de cette tumeur manque souvent des attributs conventionnels du mélanome, c'est-à-dire asymétrie, mauvaise circonscription ou croissance pagétoïde des mélanocytes, et n'est pas caractérisée par une ulcération. Il est à noter qu'il n'existe pas de NeM in situ. Bien que la NeM représente moins de 1% de tous les mélanomes, elle est associée à un taux de mortalité élevé (15–37,5%)(12).

Le mélanome naevoïde peut être classé en trois groupes principaux selon les caractéristiques dermatoscopiques les plus fréquemment associées: NeM de type naevus (48%), NeM amélanotique (30%) et tumeurs à configuration multicomposants (15%), tandis que quelques tumeurs à profil mixte (7%) restent non classées. Les NeM de type naevus présentent une architecture papillomateuse avec des vaisseaux atypiques, des points/globules irréguliers et/ou plusieurs kystes de type milia. Ils peuvent présenter une pigmentation irrégulière ou avoir un motif de couleur homogène allant du bleuâtre au brun rougeâtre. Les NeM amélanotiques sont caractérisées par un schéma vasculaire atypique avec des vaisseaux linéaires irréguliers ou des vaisseaux serpentins, pointillés et/ou glomérulaires. Ils peuvent parfois manifester plusieurs kystes de type milia qui sont souvent associés à des lésions bénignes. Le troisième type de NeM montre les critères clés du mélanome à propagation superficielle, y compris la pigmentation et la forme irrégulières, et un voile bleu-blanc, qui permet un diagnostic rapide. Dans tous les types de NeM, la suspicion d'un mélanome est donc étayée par la présence d'un modèle de vaisseau

atypique et de points/globules irréguliers, et par un manque de vaisseaux virgules, qui sont couramment observés dans les naevus intradermiques. De plus, sur un échantillon de 27 lésions, l'épaisseur moyenne de Breslow était de 3,2 mm(32).

5. Mélanome amélanotique

A côté de NeM, les tumeurs de mélanome les plus problématiques à identifier sont les mélanomes hypomélanotiques/amélanotiques. Les cliniciens ne soupçonnent pas de mélanome en premier lieu lorsque les lésions sont peu ou pas pigmentées et dépourvues de traits spécifiques du mélanome. Ils peuvent être confondus avec des néoplasmes mélanocytaires bénins ou non mélanocytaires, ou pour une dermatite, conduisant souvent à un diagnostic tardif et un traitement retardé. Le pronostic des patients présentant des métastases amélanotiques est pire que celui des patients présentant des métastases pigmentées. Ainsi, un diagnostic erroné du mélanome amélanotique reste une cause importante d'erreur diagnostic.

Ce type de lésion est le plus souvent localisé sur le tronc, la tête et le cou, et dans la partie inférieure des membres. Les trois morphologies retrouvées dans une série de 75 cas étaient épithélioïde (72%), fuselé (18,7%) et desmoplastique (5,3%) (33).

Le mélanome hypomélanotique est également souvent difficile à diagnostiquer, comme en témoigne un patient présentant un ulcère chronique étendu du pied, chez qui une observation dermatoscopique attentive a révélé que la seule zone pigmentée atypique se situait à la périphérie (Figure 14). La lésion excisée s'est avérée être une lésion sous-cutanée focalisée et pigmentée dans le derme profond et l'hypoderme, confirmant le diagnostic d'un mélanome hypopigmenté.

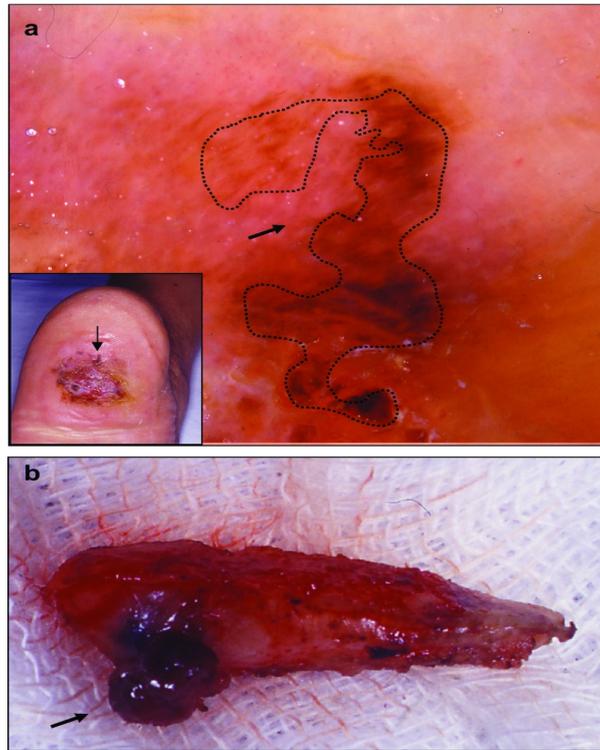


Figure 14 : Mélanome hypomélanotique. a Ulcère chronique du pied avec une lésion hypopigmentée. Dans l'encart, la flèche montre la localisation exclusivement périphérique de la zone pigmentée atypique sur un ulcère chronique du pied. La dermatoscopie de cette zone montre une pigmentation rouge atypique en périphérie (flèche sur l'image principale). *b* Biopsie de la lésion. La partie profonde du derme présente une pigmentation (flèche)(33).

L'incapacité à reconnaître des variantes inhabituelles de MM est un véritable défi pour les cliniciens et les pathologistes et pourrait avoir un impact critique sur les patients. Un examen attentif et un suivi des patients, en particulier ceux à haut risque, sont nécessaires pour améliorer la détection précoce des MM rares, en veillant à ne pas manquer de tumeurs malignes. La dermatoscopie peut être utilisée en premier lieu pour faciliter la reconnaissance des principales caractéristiques de certains sous-types inhabituels de MM. De plus, la microscopie confocale par réflectance est apparue comme un instrument de diagnostic précieux dans le MM, guidant le clinicien dans le processus de prise de décision. En outre, l'utilisation de l'histopathologie, avec des marqueurs immunohistochimiques spécifiques, ainsi que des tests génétiques spécifiques peuvent aider à établir un diagnostic solide d'un type inhabituel de mélanome. Une fois la tumeur bien caractérisée, la prise en charge thérapeutique la plus appropriée peut être appliquée, favorisant un meilleur résultat clinique(34).

III. PRISE EN CHARGE

A. CLASSIFICATION

1. Le système AJCC

Le diagnostic est effectué cliniquement par dermatoscopie (ou dermoscopie) et la stadification est basée sur le système AJCC (American Joint Committee on Cancer) 8^e édition qui lui même prend en compte la classification TNM.

La classification TNM est en trois parties :

- La classification T correspond aux tumeurs primitives :

Tumeur primitive (T)		
T	Épaisseur (breslow en mm)	Ulcération
T0	Mélanomes sans évidence de tumeur primitive (mélanome entièrement régressif ou primitif inconnu)	
Tis	0/in situ/intra-épidermique	NA
T1	≤ 1,0 mm	Inconnu
T1a	< 0,8 mm	non
T1b	< 0,8 mm	oui
	0,8 à 1,0 mm	oui ou non
T2	> 1,0 à 2,0 mm	Inconnu
T2a		non
T2b		oui
T3	> 2,0 à 4,0 mm	Inconnu
T3a		non
T3b		oui
T4	> 4,0 mm	Inconnu
T4a		non
T4b		oui

Figure 15 : Classification T du TNM (35).

- La classification N correspond aux ganglions lymphatiques régionaux et/ou métastases cutanées en transit (satellites) :

Ganglions lymphatiques régionaux (N) et/ou métastases cutanées en transit (satellites)			
N	Nombre de ganglions métastatiques envahis	Micrométastases (non palpé) Macrométastases (palpé)	Métastases cutanées en transit
N0	Aucun		Non
N1a	1	Micro	Non
N1b	1	Macro	Non
N1c	Aucun		Oui
N2a	2 ou 3	Micro	Non
N2b	2 ou 3	Macro	Non
N2c	1	Micro/Macro	Oui
N3a	4 ou +	Micro	Non
N3b	4 ou + ou conglomérat d'adénopathie	au moins 1 Macro	Non
N3c	2 ou + et/ou conglomérat d'adénopathie	Micro ou Macro	Oui

Figure 16 : Classification N du TNM (35).

- La classification M correspond aux métastases à distance :

Métastases à distance (M)	
M	Site anatomique
M0	Aucune métastase à distance
M1	Métastases à distance :
M1a	Cutanées / ganglionnaires / tissus mous (par ex muscles)
M1b	Pulmonaires
M1c	Autres localisations hors Système Nerveux Central
M1d	Localisations Système Nerveux Central

Figure 17 : Classification M du TNM (35).

Stades selon AJCC 8e édition (pTNM)				
Stades	T	Breslow	N	M
0		Tis		
IA	T1a	< 0,8 mm - non ulcéré		
	T1b	< 0,8 mm - ulcéré		
IB	T2a	0,8 à 1 mm - non ulcéré	N0	M0
	T2b	1 à 2 mm - non ulcéré		
IIA	T3a	1 à 2 mm - ulcéré		
	T3b	2 à 4 mm - non ulcéré		
IIB	T4a	2 à 4 mm - ulcéré		
	T4b	> 4 mm - non ulcéré		
IIIA	T1 ou T2a		N1a	M0
			N2a	
	T0		N1b/c	
IIIB	T1 ou T2a		N1b/c	
	T2b ou T3a		N2b	
			N1a/b/c	
			N2a/b	
IIIC	T0		N2b/c	
			N3b/c	
	T1 ou T2 ou T3a		N2c	
	T3b ou T4a		N3	
	T4b		Tout N ≥ N1	
IIID	T4b		N1	
			N2	
			N3	
IV M1a,b,c ,d	Tout T		Tout N	M1

Figure 18 : Les différents stades suivant l'AJCC 8^e édition (35).

2. Les différents stades du mélanome

Il y a donc 4 stades : Les stades I et II correspondent aux mélanomes localisés avec ou sans ulcération. Il n'y a pas d'atteinte des ganglions lymphatiques et pas de métastases aussi bien en transit qu'à distance. Les différents sous groupes vont varier suivant l'épaisseur de la tumeur et de la présence ou non d'ulcération. Le stade III correspond aux mélanomes avec métastases locorégionales cutanées ou ganglionnaires, avec ou sans ulcération. Le stade IV correspond aux mélanomes présentant des métastases à distance (36).

Il y a trois intérêts à définir un stade précis dans la maladie : le premier d'un point de vue thérapeutique est de permettre l'attribution d'un traitement adapté, ensuite d'un point de vue pronostic afin de prévoir l'évolution de la maladie et enfin prospectif pour aider les futurs patients en répertoriant la réponse au traitement et en la comparant à d'autres traitements du même stade. Cela va faciliter les médecins à choisir le traitement le plus adéquat à la situation.

Trois facteurs histologiques vont être recherchés au microscope pour évaluer la gravité du mélanome :

- L'indice de Breslow : C'est un indice utilisé dans l'évaluation histologique du pronostic d'un mélanome et fondé sur la mensuration, à l'aide d'un microscope à oculaire micrométrique, de l'épaisseur de la tumeur de la couche granuleuse de l'épiderme à la partie profonde de la tumeur.
- L'ulcération : représentée par la destruction d'une partie de l'épiderme.
- Le nombre de mitoses : c'est le nombre de cellules en cours de division dans la tumeur.

A un stade précoce la prise en charge du mélanome est uniquement chirurgicale et se fait en deux temps :

- La biopsie-exérèse : pour confirmer le diagnostic et déterminer les facteurs histologiques pronostics. Il s'agit en général d'une intervention sous anesthésie locale.
- Et l'exérèse élargie : se pratique sous anesthésie locale ou générale, associé ou non à une exérèse du ganglion sentinelle. L'opération consiste à retirer une bande de tissu sain plus ou moins large autour de la cicatrice de l'exérèse de biopsie. C'est la marge de sécurité.

La marge de sécurité dépendra de l'épaisseur et de la localisation du mélanome, allant de 0,5cm pour les mélanomes in situ à 3cm pour les mélanomes de plus de 4mm.

La dissection des ganglions lymphatiques sentinelles est systématiquement proposée comme procédure de stadification chez les patients présentant des tumeurs supérieures à 1 mm d'épaisseur, ils seront analysés pour voir s'il y a la présence de cellules cancéreuses.

Un traitement par interféron- α peut être proposé aux patients atteints de mélanome de stade II et III comme traitement adjuvant, car ce traitement augmente au moins la survie sans maladie et moins clairement le temps de survie globale (SG). Le traitement est cependant associé à une toxicité importante. Dans les métastases à distance, toutes les options de traitement chirurgical doivent être soigneusement envisagées. En l'absence d'options chirurgicales, un traitement systémique est indiqué.

Pour le traitement de première intention, en particulier chez les patients de type sauvage BRAF, une immunothérapie avec des anticorps PD-1 seuls ou en association avec des anticorps CTLA-4 doit être envisagée. Les inhibiteurs de BRAF tels que le dabrafenib et le vemurafenib en association avec les inhibiteurs de MEK trametinib et cobimetinib pour les patients mutés BRAF doivent être proposés en première ou en deuxième intention. Les décisions thérapeutiques chez les patients de stade IV doivent être principalement prises par une équipe interdisciplinaire d'oncologie («Tumor Board»).

Quand on est en présence de métastases en transit ou à distance, d'autres traitements peuvent être envisagés lors de ces réunions d'équipe (concerne donc les stade IV ou stade III non opérable). On peut avoir recours à une technique de chirurgie qui est la destruction des métastases par radiofréquence. Cette technique nécessite une hospitalisation de 3 jours et se fait sous anesthésie générale. On va de part la production d'ondes produire une chaleur intense à un endroit précis pour ainsi détruire les cellules cancéreuses. De la même manière mais cette fois par l'application d'un froid intense c'est la cryochirurgie notamment utilisée pour les métastases hépatiques. Il est possible d'utiliser la chimiothérapie sur un membre perfusé isolé : on va traiter un bras ou une jambe atteint dans son intégralité. Pour cela on dérive la circulation sanguine du membre vers l'extérieur pour l'isoler du reste du corps pour ensuite appliquer de fortes doses de chimiothérapie pour une administration optimale du médicament dans la tumeur. Une autre technique très utilisée dans les situations où une intervention chirurgicale est délicate et

dangereuse (de types métastases cérébrales, pulmonaires, osseuses vertébrales), c'est la radiothérapie stéréotaxique. On va venir concentrer sur la tumeur un faisceau de rayons pour la détruire. Un autre avantage de cette technique et que contrairement aux autres radiothérapies elle ne nécessite que peu de séances, voire qu'une seule séance dans certains cas (35).

B. ASPECT CLINIQUE ET DERMATOSCOPIQUE

En général l'aspect clinique du mélanome va varier suivant le type de mélanome. Les principales caractéristiques sont :

- Asymétrie de la lésion
- Bords irréguliers
- Variabilité de la couleur
- Diamètre de 5mm ou plus
- Croissance des nodules
- Régression des composants lésionnels

Même si difficile à évaluer, la sensibilité du diagnostic clinique des dermatologues est estimée à environ 70% (37).

Ce diagnostic s'effectue sur toutes les lésions pigmentées, et se base sur trois analyses :

- Analyse visuelle de chaque lésion séparément avec la règle ABCD
- Analyse comparative pour rechercher si il n'y aurait pas une lésion qui ne ressemble pas aux autres
- Analyse chronologique des changements, voir si il n'y aurait pas eu un changement rapide et récent d'un naevus. C'est la règle E pour Evolution.

La règle ABCDE est la méthode de référence en France. Une lésion est susceptible d'être un mélanome si :

- Elle est asymétrique (critère A)
- Elle présente une bordure irrégulière, encochée, polycyclique, délimitée par rapport à la peau qui l'entoure (critère B)

- Elle présente des couleurs inhomogènes, du brun clair au noir foncé. On peut aussi observer des zones blanches sans pigment, des zones bleutées ou des zones rouges inflammatoires (critère C)
- Le diamètre est supérieur à 6 mm (critère D)
- Elle est évolutive dans sa taille, sa couleur ou son épaisseur (critère E)

On considère une lésion mélanocytaire comme suspecte si on est en présence d'au moins deux de ces critères (le critère E étant le plus pertinent)(38).

En cas de doute sur le diagnostic on peut avoir recours à la dermoscopie pour faire le diagnostic différentiel. Un ensemble de 22 études a montré que l'utilisation de la dermoscopie permettait d'obtenir une meilleure précision diagnostic par rapport au diagnostic clinique seul des lésions douteuses, atteignant une sensibilité de 89% et une spécificité de 79% (39).

De nombreuses lésions sont impliquées dans le diagnostic différentiel du mélanome, que l'on peut séparer en trois groupes :

- Lésions pigmentées mélanocytaires :
 - Naevi mélanocytaire congénital ou acquis : Tumeurs pigmentées dû à une prolifération mélanocytaire bénigne focalisée ou diffuse. Souvent présent dès la naissance mais peut apparaître au cours de la vie.
 - Lentigos actiniques : aussi appelés lentigos séniles ou taches de vieillesse, ce sont des lésions dûes au photovieillissement, provoquées par les expositions chroniques aux rayons UV.
- Lésions pigmentées non mélanocytaires :
 - Kératose séborrhéique : ce sont des lésions pigmentées bénignes. Elles se développent généralement chez les personnes âgées. Elles ont un aspect collé et une surface verruqueuse, veloutée, cireuse, squameuse ou croûteuse.

- Hémangiome : dû au développement anormal de vaisseaux sanguins qui apparaissent comme des nodules de couleur rouge ou pourpre. Les hémangiomes du nourrisson (appelés « fraises ») sont très fréquents, mais ils peuvent aussi se développer au cours de la vie avec notamment l'angiome cerise qui est très fréquent chez les adultes.
- Dermatofibrome : ce sont de petites grosseurs de couleur rougemarron provoquées par l'accumulation de collagène. Arrive plus souvent chez les femmes, localisés principalement sur les jambes. Les nodules font en général moins de 1 centimètre.
- Carcinome basocellulaire pigmenté
- Lésions non pigmentées :
 - Carcinome basocellulaire: Cancer de la peau le plus fréquent, se développe dans les cellules de la couche superficielle de la peau.
 - Carcinome épidermoïde : deuxième cancer de la peau le plus fréquent, naît dans les cellules squameuses de la peau.

Dans le diagnostic du mélanome on va retrouver plusieurs traits spécifiques :

- Des points brun-noir irréguliers
- Un réseau pigmentaire atypique
- Des stries et une pigmentation de couleurs hétérogènes, et disposés de façon asymétrique
- Dans les mélanomes invasifs on peut voir fréquemment des vaisseaux polymorphes et un voile bleu-blanchâtre(40).

Afin d'augmenter la précision du diagnostic dans le contexte clinique, de nouvelles méthodes non invasives sont apparues à côté de la dermoscopie. Par exemple la microscopie confocale par réflectance *in vivo* permet de diagnostiquer des lésions subcliniques comme un mélanome amélanotique ou de mieux distinguer les limites de la tumeur (41).

C. DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE

Quand une lésion cutanée douteuse est retirée on effectue un examen histologique. Il est réalisé par un dermatopathologiste expérimenté dans l'interprétation des lésions cutanées pigmentées. Une fois son analyse effectuée il établit un rapport histopathologique contenant(42):

- Diagnostic et comparaison clinico-pathologique; en cas d'incertitude sur la malignité, cela doit être clairement indiqué dans la conclusion du rapport
- Épaisseur de la tumeur en mm (profondeur de Breslow)
- Présence ou absence d'ulcération
- Nombre de mitoses par mm²
- Microsatellite (le cas échéant), c'est un groupe de cellules tumorales qui se sont propagées de la tumeur primaire à une zone cutanée voisine (appelé aussi métastase cutanée)
- Marges d'excision latérale et profonde
- Phase de croissance (horizontale ou verticale)
- Présence ou absence de régression établie
- Présence ou absence de lymphocytes d'infiltration tumorale (TIL), il s'agit d'un groupe hétérogène de cellules comprenant les lymphocytes B, T et les cellules tueuses naturelles (NK). Ils sont définis comme TILs quand ils migrent de la circulation sanguine vers une tumeur, se situant dans la tumeur elle-même et dans le stroma l'entourant
- Emboles lymphatiques, c'est un largage de matière localisé dans la circulation lymphatique pouvant entraîner une obstruction. Facteur pronostique élevé lié au risque de généralisation métastatique
- Atteinte vasculaire ou périneurale (42).

D. DIAGNOSTIC MOLECULAIRE

Le mélanome a l'un des taux de mutation les plus élevés de tous les cancers humains et les taux de mutation sont particulièrement élevés dans les gènes signalétiques en raison de l'exposition chronique aux UV. Les rayons UV (UVR) stimulent la production de mélanine, poussent les mélanocytes à entrer dans le cycle cellulaire, et induit des dommages oxydatifs.

Pour les patients présentant des métastases à distance ou des métastases régionales non résecables il est nécessaire de réaliser une analyse moléculaire pour pouvoir donner le traitement le plus approprié. On cherche à établir notamment le statut mutationnel BRAF V600 pour identifier les patients éligibles au traitement par les inhibiteurs de BRAF et les inhibiteurs de MEK (43).

Dans le mélanome familial on retrouve régulièrement la mutation CDKN2A (jusqu'à 40% des mélanomes familiaux) même s'il est possible de voir cette mutation dans un mélanome sporadique. Ces mutations induisent des défauts dans les protéines p14^{ARF} et p16^{INK4A} qui sont d'importants suppresseurs de tumeur(44).

Des mutations somatiques apparaissent fréquemment dans tous les types de mélanomes. Suivant le stade d'évolution on va retrouver différents gènes impliqués avec notamment des mutations aux niveaux des gènes qui régulent la prolifération (BRAF, NRAS et NF1), l'identité cellulaire (ARID2), la résistance à l'apoptose (TP53), la durée de vie répllicative (TERT), la croissance et le métabolisme (PTEN et KIT) ou encore le contrôle du cycle cellulaire (CDKN2A) (45).

15 à 20% des mélanomes ont des mutations NRAS et sont mutuellement exclusives avec les mutations BRAF (avec quelques exceptions). La présence d'une mutation NRAS traduit donc que l'on n'est pas passé à côté d'une mutation BRAF. Des inhibiteurs NRAS sont actuellement à l'étude.

2% ont des mutations c-KIT (fréquentes dans les mélanomes muqueux), et 50% des mélanomes uvéaux ont des mutations GNAQ (46).

IV. TRAITEMENT MEDICAMENTEUX

A. L'IMMUNOTHERAPIE

Avant le seul traitement possible pour un mélanome métastatique était la chimiothérapie palliative. On pense à la dacarbazine qui donnait un taux de réponse d'environ 15%. Depuis sont arrivées les immunothérapies et les thérapies ciblées révolutionnant la prise en charge et le traitement des patients atteints de mélanome. Etant un cancer avec un haut taux de mutation, il en fait un candidat idéal pour les approches de traitement immunothérapeutique.

On utilise deux types de molécules en immunothérapie : les anticorps monoclonaux d'une part, ce sont des anticorps fabriqués en laboratoire ayant la faculté de repérer et de bloquer des mécanismes spécifiques de cellules cancéreuses ou bien de détruire directement la cellule cancéreuse. Pour ce qui est du mélanome deux approches ont été validées avec pour cible le CTLA4 et le PD1 ou son ligand PD-L1.

D'autre part, on retrouve l'interféron alpha qui est utilisé comme traitement adjuvant en complément de la chirurgie avec comme objectif d'éviter ou du moins de ralentir la survenue d'une récurrence(47).

1. Anticorps monoclonaux anti-CTLA4

Il s'agit de l'ipilimumab disponible depuis octobre 2013 pour les patients atteints de mélanomes avancés non traités auparavant.

Le rôle physiologique de la protéine CTLA-4 est de limiter l'activation du système immunitaire impliquant les lymphocytes T ce qui permet de prévenir de l'auto immunité. C'est donc un point de contrôle qui inhibe l'action des lymphocytes T. L'utilisation de l'ipilimumab va permettre de lever ce point de contrôle et de rendre la tumeur visible du système immunitaire et ainsi être ciblée par les lymphocyte T cytotoxique CD8+(48).

Dans cette étude l'ipilimumab administré avec ou sans vaccin peptidique à la glycoprotéine 100 (gp100) a été comparé à la gp100 seule chez des patients atteints de mélanomes métastatiques. Il apparaît que l'ipilimumab augmente la survie globale avec ou sans la gp100. Des événements indésirables graves, durables ou les deux sont apparus chez 15% des patients traités à l'ipilimumab. Ces effets sont pour la plupart réversibles avec un traitement approprié(49).

Il est administré pendant 90 minutes par voie intraveineuse, suivi d'une période de repos de 3 semaines pour un total de 4 injections.

2. Anticorps monoclonaux anti-PD1

Ils sont devenus le traitement de première intention, à la place de l'ipilimumab, car ils présentent un meilleur taux de réponse et de survie.

On retrouve le PD1 sur les lymphocytes et son ligand principal PD-L1 est présent à la surface des cellules tumorales et de certaines cellules immunitaires. Une stimulation accrue de cette liaison entraîne une inhibition de la réponse immunitaire des lymphocytes T. Ainsi un blocage de la voie de signalisation PD-1/PD-L1 permet de rétablir la fonction effectrice des lymphocytes T. En plus du nivolumab et du pembrolizumab, d'autres anticorps PD-1 et PD-L1 sont à l'étude dans le mélanome (50).

a) Nivolumab (OPDIVO®)

Nivolumab a été approuvé en juin 2015. C'est donc un anticorps monoclonal avec pour cible le PD-1. Son arrivée a montré une amélioration significative de la survie globale pour les patients atteints de mélanome métastatique non muté BRAF.

Utilisé en première intention, il est administré pendant 60 minutes par voie intraveineuse, toutes les 2 semaines ou 4 semaines tant que le traitement est efficace. Il peut aussi être utilisé en association avec l'ipilimumab dans le traitement des mélanomes avancés (51).

b) Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

Pembrolizumab a été approuvé en juillet 2015. C'est un anticorps monoclonal qui cible aussi PD-1.

Il est indiqué en seconde intention en monothérapie chez les adultes atteints d'un mélanome de stade III ou IV, après un traitement par ipilimumab et pour les patients présentant une mutation BRAF^{v600} après un traitement par inhibiteur de BRAF ou de MEK.

Il est administré pendant 30 min par voie intraveineuse toutes les 3 semaines tant que le traitement est efficace (52).

Comme vu précédemment, ces molécules agissent en « levant » un point de contrôle qui initialement permet d'éviter l'hyperactivité du système immunitaire. Cela a pour but de rendre le système immunitaire plus actif et d'empêcher la prolifération des cellules tumorales.

3. Traitement combiné avec des anticorps anti-CTLA-4 et anti-PD-1

Lors du traitement par ipilimumab et nivolumab, un taux de réponse de 58% a été atteint dans l'étude de phase III CheckMate 067. L'association thérapeutique était significativement supérieure en termes de survie avec 11,5 mois pour la monothérapie et 6,9 mois pour l'association avec le nivolumab. Les données de survie globale sont actuellement en attente. Cependant, un suivi de deux ans de l'étude de phase II a montré une amélioration de la survie globale sous polythérapie par rapport à l'ipilimumab en monothérapie. La survie globale à deux ans avec la thérapie combinée était de 63,8%. Il y a donc un espoir justifié qu'une proportion significativement plus élevée de patients parviendra à un contrôle à long terme de leur maladie sous thérapie combinée.

La thérapie combinée est approuvée comme l'immunothérapie la plus efficace depuis mai 2016. Une réponse est parfois obtenue très rapidement. Le traitement est administré en perfusion toutes les 3 semaines sur 4 cycles. Si la maladie est au

moins stable, une phase d'entretien de nivolumab en monothérapie suit. En plus de l'association thérapeutique, le traitement séquentiel par ipilimumab suivi de nivolumab et vice versa a été étudié. Le taux de réponse objective et la survie globale, mais aussi la toxicité, étaient plus élevés dans le bras dans lequel nivolumab a été administré suivi de l'ipilimumab. L'efficacité et la toxicité de la séquence nivolumab-ipilimumab semblaient comparables à celles de l'association de l'ipilimumab et du nivolumab (52).

4. Interferon alfa (INTRONA®, Roferon A®)

L'interferon alfa est indiqué comme traitement adjuvant en complément de la chirurgie pour les mélanomes de stade II dont l'épaisseur est supérieure à 1,5mm et/ou en cas d'ulcération. Aussi indiqué pour certain mélanome de stade III après chirurgie.

Il s'administre par voie sous cutané en général trois fois par semaine pour une durée de 12 ou 18 mois. Il est réalisé en ambulatoire.

Ce traitement est maintenant rarement prescrit. Il s'agit d'une option de traitement qui doit être discutée avec le patient au préalable au vu du nombre d'effets secondaires possibles par rapport au bénéfice obtenu. Il n'est notamment pas recommandé chez les patients ayant des troubles psychiatriques ou dépressifs car il peut les aggraver ou les déclencher. Même chose chez les patients atteints de maladies auto-immunes (54).

B. THERAPIES CIBLEES

Les caractéristiques spécifiques de la thérapie ciblée sont une réponse rapide et un taux de réponse élevé. Cependant la résistance se développe régulièrement avec le temps.

La thérapie ciblée est intéressante pour les patients atteints de mélanome muté par BRAF, précisément de la mutation BRAF V600.

BRAF est un gène qui code la protéine B-RAF, protéine impliquée dans la voie de transduction intracellulaire RAS/MAPK qui joue un rôle dans la prolifération et la survie cellulaire.

Cette voie de transduction fonctionne de la sorte dans une cellule de mélanome atteint de cette mutation :

Récepteur Tyrosine kinase => RAS => BRAF^{V600} muté => MEK => ERK => Survie et prolifération cellulaire.

On va venir cibler dans cette voie deux de ces enzymes, la BRAF kinases et la MEK kinase ce qui va donc bloquer la production de leur protéine respective et empêcher la prolifération des cellules tumorales.

1. Inhibiteur de BRAF

a) Vémurafenib (ZELBORAF®)

Indiqué en monothérapie chez l'adulte dans le traitement des mélanomes métastatiques muté BRAFV600 non opérables.

Ce sont des comprimés dosés à 240mg, la posologie est de 2 comprimés le matin et 2 comprimés le soir.

Effets secondaires notables :

- Inflammation de œil
- Réactions cutanées de types allergique ou toxique
- Photosensibilité
- Troubles du rythme cardiaque
- Troubles digestifs

Avant d'initier le traitement il est nécessaire d'effectuer un électrocardiogramme et une prise de sang, ainsi qu'après 1 mois de traitement. Une

surveillance ophtalmique et un contrôle des transaminases sont également nécessaires.

b) Dabrafenib (TAFINLAR®)

Indiqué chez l'adulte dans le traitement des mélanomes non opérables ou métastatiques, seul ou en association avec le tramétinib.

La posologie usuelle est de 2 gélules à 75 mg 2 fois par jour, le matin et le soir. Dans certains cas on peut envisager une diminution des doses.

Effets secondaires notables :

- Inflammation de l'œil
- Eruptions cutanées
- Sècheresse de la peau
- Troubles digestifs
- Perte de poids

Quand ce médicament est associé au tramétinib il peut apparaître d'autres effets indésirables potentiellement graves : hypertension artérielle, atteinte pulmonaire ou musculaire, saignement, augmentation des transaminases.

c) Encorafenib (BRAFTOVI®)

Indiqué chez l'adulte en association avec le binimetinib (MEKTOVI®) dans le traitement des mélanomes non opérables ou métastatiques, porteur d'une mutation BRAF V600.

La posologie usuelle lorsqu'il est associé au binimetinib est de six gélules de 75mg (soit 450mg) en une prise par jour.

L'utilisation de l'encorafenib en monothérapie n'est pas recommandé et si le binimetinib venait à être interrompu pour un temps, il est nécessaire de réduire la

dose d'encorafenib à 300mg (soit 4 gélules) une fois par jour (55).

2. Inhibiteur de MEK

a) Tramétinib (MEKINIST®)

Indiqué chez l'adulte dans le traitement des mélanomes non opérables ou métastatiques porteur d'une mutation BRAF V600, seul ou en association au dabrafénib. Cette association est également indiquée comme traitement adjuvant après résection complète du mélanome chez des patients atteints d'un mélanome de stade III muté BRAF. Cette association permet aussi d'obtenir une amélioration en termes de survie sans progression et de survie globale par rapport au dabrafénib seul.

La posologie usuelle est de 2mg en prise unique par jour. On retrouve les mêmes effets indésirables qu'avec les inhibiteurs de BRAF (atteinte visuelle, cutanée, digestif, hépatique, saignements, etc.) (56).

b) Cobimétinib (COTELLIC®)

Il est indiqué chez des patients adultes atteints d'un mélanome non opérable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

Ce sont des comprimés dosés à 20mg, la posologie usuelle est de 3 comprimés en une prise unique (soit 60mg) une fois par jour pour un cycle de 21 jours. Il faudra entre 2 cycles bien respecter une période de repos de 7 jours.

On retrouve les mêmes effets indésirables qu'avec les inhibiteurs de BRAF(56).

c) Binimetinib (MEKTOVI®)

Indiqué chez l'adulte en association avec l'encorafenib (BRAFTOVIR®) dans le traitement des mélanomes non opérables ou métastatiques, porteur d'une mutation BRAF V600.

La posologie usuelle est de 3 comprimés de 15mg deux fois par jour (soit 90mg) avec 12 heures d'intervalle.

En présence d'effets indésirables non tolérables on peut envisager de réduire la posologie du binimetinib à 30mg deux fois par jour. Si malgré cette réduction le patient ne tolère toujours pas ce nouveau dosage, il n'est pas recommandé de réduire davantage la dose, le traitement doit être arrêté (56).

3. Effets secondaires des inhibiteurs de BRAF et de MEK

On va retrouver des effets secondaires identiques entre ces 2 types d'inhibiteurs du fait de leur similarité dans leur mécanisme d'action : inhibition sur la voie de transduction intracellulaire RAS/MAPK.

Un possible développement de nouvelles tumeurs malignes :

- Tumeurs cutanées : des cas de carcinomes épidermoïdes cutanés ont été observés.

Il est nécessaire d'effectuer un examen clinique dermatologique avant et pendant le traitement. En cas de lésions suspectes on réalisera une exérèse et un examen dermato-anatomopathologique sans pour autant arrêter ou modifier la dose du traitement.

- Tumeurs non cutanées : de part leur mécanisme d'action ces molécules peuvent provoquer l'apparition de tumeurs via l'activation du gène RAS.

Une surveillance est donc de mise avec un examen de la tête et du cou et une tomodensitométrie thoracique effectués régulièrement pendant le traitement. Il est également recommandé de faire, selon la situation clinique, des examens anal et pelvien et des numérations de formules sanguines complètes.

Toxicité hépatique : On peut faire face à une augmentation des transaminases. Dans ce cas une adaptation du traitement est nécessaire (réduction de dose, suspension ou arrêt définitif du traitement). Un contrôle est donc effectué avant le début du traitement et une surveillance mensuelle est établie.

Toxicité oculaire : avec par exemple le développement d'uvéïtes, des iritis et des iridocyclites. Il faut donc bien surveiller les patients durant le traitement. En présence d'une inflammation de l'œil on ne va pas modifier la posologie mais utiliser des traitements locaux pour contrôler l'inflammation.

Élévation des taux de CPK et rhabdomyolyse : cela peut entraîner des troubles neuromusculaires. On va donc contrôler durant le traitement les taux de CPK et de créatinine.

Allongement de l'intervalle QT : il est nécessaire de corriger les anomalies électrolytiques sériques avant le début du traitement et pendant. Il est recommandé de faire un ECG avant le traitement et au cours de ce dernier.

Hémorragie : Une surveillance doit être faite notamment chez les patients sous traitement anticoagulant et antiplaquettaire. En cas d'accident hémorragique majeur il faudra suspendre le traitement ou l'arrêter définitivement suivant le tableau clinique.

Pneumopathie : une pneumopathie inflammatoire ou une pneumopathie interstitielle diffuse peut se développer. Si un patient se présente avec de nouveaux symptômes pulmonaires comme une toux, une hypoxie, une dyspnée ou un épanchement pleural il faudra suspendre le traitement en attendant les résultats de l'analyse. En cas de diagnostic établi de pneumopathie inflammatoire liée au traitement ou de pneumopathie interstitielle il faut arrêter définitivement le traitement.

Réactions cutanées : des éruptions cutanées de types allergiques ou toxiques peuvent apparaître. Dans la majorité des cas il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie du traitement.

Photosensibilité : appliquer les mesures habituelles c'est à dire limiter l'exposition solaire (surtout entre 12h et 16h), porter des vêtements qui couvrent un maximum, appliquer une crème solaire d'indice 50.

On peut retrouver des symptômes plus classiques tels que fièvre, fatigue, nausées, vomissements, troubles digestifs, perte de goût, perte d'appétit, perte de poids, douleurs musculaires et articulaires (57).

C. CHIMIOThERAPIE

La chimiothérapie est un traitement systémique. Elle vise à détruire les cellules cancéreuses dans tout le corps en les éliminant directement ou en arrêtant leur prolifération en bloquant la synthèse d'ADN indispensable à la duplication cellulaire. La contre partie c'est qu'elle ne va pas toucher que les cellules cancéreuses mais aussi des cellules saines, ce qui va expliquer son protocole d'administration. En effet elle est administrée avec un système de cycle. Le traitement est suivi d'une période de repos pour permettre aux lignées cellulaires normales atteintes par la chimiothérapie de récupérer.

C'est pourquoi elle est de moins en moins utilisée, et n'est envisagée qu'en traitement de 3^e ligne après l'échec des traitements par immunothérapie ou de thérapies ciblées.

Deux molécules vont être utilisées dans le traitement du mélanome : la dacarbazine et la fotémustine.

1. Dacarbazine (DETICENE®)

C'est un antinéoplasique cytostatique qui inhibe la croissance cellulaire indépendante du cycle cellulaire et inhibe la synthèse de l'ADN. Elle s'administre par perfusions pendant 4 à 5 jours toutes les 3 à 4 semaines, en fonction du protocole de soin établi.

2. Fotémustine (MUPHORAN®)

C'est un antinéoplasique cytostatique à effet alkylant et carbamylant, à spectre d'activité antitumorale expérimentale large. Elle appartient à la famille des nitroso-urées et est indiquée dans le traitement des mélanomes malins disséminés, y compris dans les localisations cérébrales (sa deuxième indication est les tumeurs cérébrales primitives).

Il y a un traitement d'attaque constitué de 3 administrations consécutives à 1 semaine d'intervalle, suivies d'une période de repos de 4 à 5 semaines. Puis un traitement d'entretien qui se limite à une administration toutes les 3 semaines.

Il est possible d'associer la dacarbazine avec la fotémustine mais pas simultanément car des cas de toxicité pulmonaire ont été observés. Le protocole recommandé est le suivant :

Traitement d'attaque :

- Fotémustine 100mg/m²/jour aux jours 1 et 8
- Dacarbazine 250 mg/m²/jour aux jours 15, 16, 17 et 18.

Traitement d'entretien :

- Fotémustine 100 mg/m²/jour au jour 1
- Dacarbazine 250 mg/m²/jour aux jours 2, 3, 4 et 5.

Avant d'initier un traitement par chimiothérapie il est nécessaire de prendre des précautions et d'éliminer toute source d'infection au préalable. Une prise de sang sera systématiquement faite pour voir notamment si les taux de cellules sont corrects, de voir si le foie et les reins fonctionnent correctement car se sont des organes essentiels au métabolisme et à l'élimination des médicaments. Enfin, un contrôle dentaire sera aussi à faire car c'est une source d'infection récurrente.

Ces médicaments donnent de nombreux effets indésirables. Des réactions immédiates sont possibles avec notamment des nausées et vomissements qui débutent 1 à 3 heures après l'injection et dure jusqu'à 12 heures chez près de 90% des patients. On observe une régression progressive de ces effets les jours suivant l'injection. Des réactions de photosensibilisation dans les 3 jours suivant l'injection on également été observées d'où l'importance de se protéger du soleil les jours suivant l'injection.

Des réactions retardées peuvent aussi apparaître comme une insuffisance médullaire, une toxicité rénale/hépatique ou encore des troubles vasculaires. Des cas de syndrome myélodysplasique pouvant évoluer en leucémie aiguë (comme avec les autres alkylants) ont été observés (58).

D. STRATEGIES THERAPEUTIQUES ET PERSPECTIVES

Actuellement il n'y a que la recherche de la mutation BRAF qui est essentielle afin de mettre en place le traitement adéquat.

Le traitement de première ligne pour les mélanomes métastatiques mutés BRAFV600 peut être une immunothérapie par anti-PD1 ou une thérapie ciblée par inhibiteur de BRAF et MEK. Chaque traitement présente des avantages et des inconvénients : la thérapie ciblée par inhibiteur BRAF et MEK a une efficacité spectaculaire mais présente un risque d'échappement grandissant avec le temps ; Tandis que l'immunothérapie présente des taux de réponse plus faibles mais des durées de réponse prolongées.

Dans le cas de patients présentant une progression tumorale rapide et très symptomatique le traitement de choix sera la thérapie ciblée. Pour ceux dont les métastases ne montrent pas de risque à court terme le choix est plus difficile.

Des études sont en cours afin d'aider à prendre cette décision, à savoir un traitement par thérapie ciblée suivie par de l'immunothérapie ou inversement(59,60).

Le traitement de première ligne pour les mélanomes sans mutation pour BRAF est l'immunothérapie par anti-PD-1.

L'ipilimumab (anti CTLA-4) associé au nivolumab peut être envisagé en première ligne ou en deuxième ligne si on observe un échappement dans le traitement anti-PD-1.

Cependant, en vu de sa toxicité, cette association ne doit être envisagée uniquement chez des personnes présentant peu de comorbidités, un état général convenable et non muté pour BRAF.

A noter que depuis le premier mars 2018 il n'est plus possible d'établir une prescription hospitalière d'ipilimumab car il a été retiré de la liste en sus (Parce que la liste en sus vise à permettre un accès facilité aux produits innovants et coûteux à travers un financement dérogatoire, il est impératif que la prescription de ces

médicaments soit faite à bon escient, et donc réservée à des médicaments qui apportent véritablement une amélioration significative par rapport à ceux qui peuvent être pris en charge par les tarifs hospitaliers).

Pour ce qui est de la durée des traitements cela dépend de la thérapeutique choisie. Les thérapies ciblées peuvent être poursuivies jusqu'à une progression du cancer ou jusqu'au développement d'une intolérance vis à vis du traitement.

L'immunothérapie se voit, quant à elle, dans la possibilité d'être arrêtée suite à l'acquisition d'une réponse complète ou d'une stabilisation. A savoir que ces conditions d'arrêt ne sont pas encore codifiées.

D'après une étude les patients atteints de mélanome métastatique peuvent avoir une rémission complète durable après l'arrêt du pembrolizumab, et la faible incidence de rechute après un suivi médian d'environ 2 ans après l'arrêt du traitement laisse espérer une guérison pour certains patients (59).

Il y a aussi le cas particulier du mélanome uvéal. Ce dernier a de grandes différences par rapport aux mélanomes cutanées ou muqueux. Il ne présente pas de mutation BRAF et ne peut donc pas être traité par cette lignée de médicament, ni même par l'immunothérapie par anti PD1 car il a été démontré que les inhibiteurs anti PD1 étaient beaucoup moins efficaces dans les mélanomes uvéaux que dans les autres types de mélanome.

Cependant en 2021 une nouvelle étude a été publiée sur les mélanomes uvéaux métastatiques avec une nouvelle classe de médicaments appelée les ImmTAC (immune mobilising monoclonal T-cell receptors Against Cancer). Il s'agit d'une protéine bi spécifique qui va d'une part pouvoir reconnaître les antigènes intracellulaires du cancer avec une haute affinité et ainsi détruire sélectivement ces cellules cancéreuses par activation immunitaire anti CD3 (marqueur des cellules T). Et d'autre part va reconnaître l'antigène tumoral gp100 avec une expression restreinte du HLA-A2 que l'on retrouve pratiquement dans tous les mélanomes uvéaux.

La stratégie thérapeutique consiste à relier les cellules tumorales aux cellules T directement dans le corps du patient. L'inconvénient de ce nouveau traitement est

qu'il présente une très grande toxicité et qu'il ne peut être utilisé que chez les patients positifs aux HLA-A2. Au vu des résultats positifs de cette étude, l'EMA a validé en 2022 le tebentafusp comme traitement dans les mélanomes uvéaux métastatiques (61).

Malgré ça beaucoup d'obstacles s'opposent encore à l'avancée dans la prise en charge des patients présentant des mélanomes métastatiques car les sites métastatiques et le rythme d'évolution restent très variables suivant les individus, plus d'un tiers présentent encore une maladie multifocale et rapidement évolutive, voire des métastases cérébrales. Ces patients montrent alors peu de réponses durables aussi bien par immunothérapie que par thérapie ciblée.

ARBRE DE DÉCISION 1. TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DE 1^{re} LIGNE, DE 2^e LIGNE ET DE 3^e LIGNE DES MÉLANOMES CUTANÉS MÉTASTATIQUES NON RÉSECABLES (STADE III INOPÉRABLE ET STADE IV) HORS MÉTASTASE CÉRÉBRALE

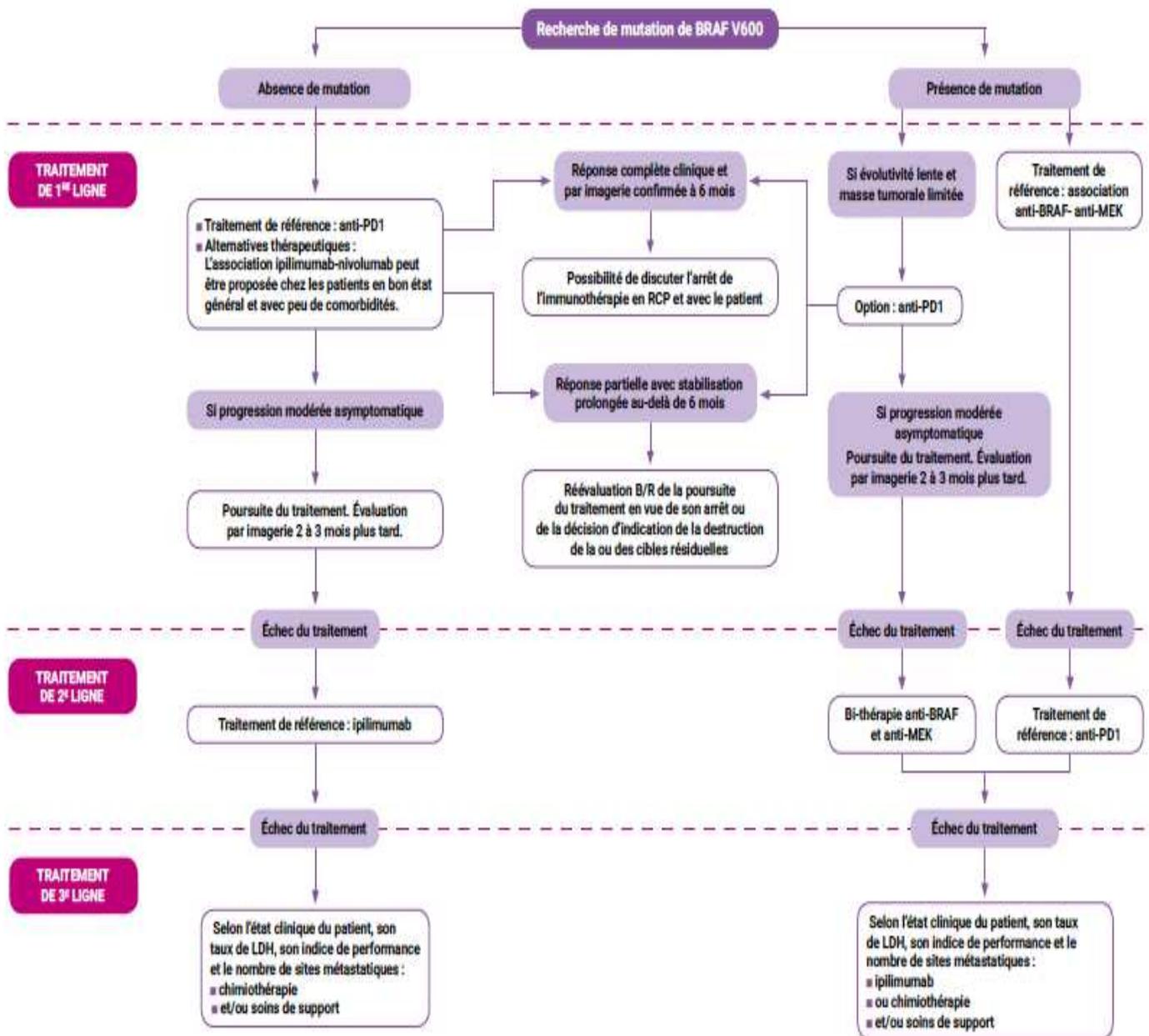


Figure 19 : Arbre de décisions : traitements systématiques de 1^{re} ligne de 2^e ligne et de 3^e ligne des mélanomes cutanés métastatiques non résecables (stade III non opérable et stade IV) hors métastase cérébrale (35).

V. ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PREVENTION DU MELANOME CUTANE

Le mélanome est un cancer qui, pris en charge précocement, a peu de chance de se compliquer et de se métastaser. Encore aujourd'hui, beaucoup de diagnostics se posent à un stade tardif de la maladie, avec des métastases déjà présentes ainsi qu'un indice de Breslow et un niveau de Clark élevé. Cela démontre bien le délai entre l'apparition de la maladie et la consultation. Ainsi la prévention va être d'autant plus efficace dans cette maladie, et le pharmacien va pouvoir y jouer un rôle important.

A. L'INFORMATION PREVENTIVE

Le but est de tenir informer la population du risque potentiel de déclarer un cancer de la peau suite à une exposition solaire prolongée. Cela peut se faire en distribuant des affiches/dépliants aux personnes à risque, associé à la campagne de prévention des médias pour permettre de toucher un maximum la population.

B. CONSEILS

1. Les sujets à risque accru de cancer de la peau

Pour prévenir et détecter précocement les cancers de la peau, il est important de bien connaître les facteurs de risque (environnementaux et professionnels) et les premiers signes d'alerte.

Les 7 questions à poser :

- Avez-vous des cas d'antécédents personnels ou familiaux de cancers de la peau ?
- Bronzez-vous difficilement ou êtes-vous sujet aux coups de soleil ?
- Au cours de votre enfance ou de votre adolescence, avez-vous eu des coups de soleil avec brûlures au second degré (érythème + cloque) ?
- Avez-vous beaucoup de nævi (≥ 40) ou des nævi larges (+ de 5 mm) et

irréguliers ?

- Êtes-vous régulièrement exposés aux UV artificiels (cabines de bronzage/soudure à l'arc) ?
- Travaillez-vous ou avez-vous travaillé à un poste exposant aux facteurs de risque (UV, arsenic, hydrocarbures aromatiques polycycliques, rayonnements ionisants) tels que le travail en extérieur, la soudure des métaux, la sidérurgie, la radiologie médicale et industrielle, l'utilisation de pesticides arsenicaux, etc. ? (À noter : les cancers liés à ces expositions peuvent donner lieu à une déclaration en maladie professionnelle sous certaines conditions.)
- Avez-vous une immunodépression, qu'elle soit constitutionnelle ou acquise (traitement immunosuppresseur, infection VIH) ? (62)

2. Photoprotection

L'un des rôles majeurs du pharmacien dans la prévention du cancer de la peau va être la photoprotection de par la vente de produits de protection solaire. Il s'agit d'un produit cosmétique qui a pour but de protéger la peau des rayonnements UV en absorbant ou en réfléchissant ces derniers.

Pour qu'il soit considéré comme tel, il doit fournir un **FPS** (Facteur de Protection Solaire, ou SPF Sun protection Factor, ou IP Indice de Protection) d'au moins de 6. Le FPS est l'indice qui représente le niveau de protection d'un produit solaire contre les UVB.

Il existe 4 niveaux de FPS :

- 6 à 10 : protection faible
- 15 à 25 : protection moyenne
- 30 à 50 : Haute protection
- 50 et + : Très haute protection. On retrouve dans cette catégorie les anciens termes « écran total » ou « protection totale », car aucun produit solaire ne peut garantir une protection totale contre les rayonnement UV. Tous ces termes ont été regroupés par la Commission Européenne afin d'éviter que l'on puisse penser que par exemple avec un indice 100% il est

possible de rester une journée entière au soleil sans avoir de répercussions négatives.

Contre les UVA il faut vérifier que le produit solaire comporte, en plus de l'indice FPS, le logo UVA.

Le bronzage est une réaction de défense, un filtre naturel qui s'oppose à la pénétration du rayonnement solaire. Ce filtre n'est pas total.

On peut décomposer les rayons solaires en 2 parties : les rayons UVA et les rayons UVB (les rayons UVC étant entièrement bloqués par la couche d'ozone).

Les UVA représentent 95% des rayons UV qui franchissent la peau. De par leur grande quantité ils pénètrent plus profondément dans la peau et sont responsables du vieillissement prématuré de la peau.

Les UVB représentent 5% des rayons UV qui franchissent la peau. Eux s'arrêteront à l'épiderme. Ils vont stimuler la production de mélanine, responsable du bronzage de longue durée. Ils seront responsables des coups de soleil si l'exposition est trop importante.

Les produits de protection solaire sont divisés en 2 grandes catégories selon la nature de leur filtre et de leur mode d'action :

- Les filtres minéraux : ce sont principalement du dioxyde de titane et de l'oxyde de zinc. Ils vont réfléchir les rayonnements UV
- Les filtres chimiques ou organiques : ils vont absorber les rayons UV.

Pour bien choisir son produit de protection solaire il faut prendre en compte plusieurs facteurs :

- Adaptation au phototype : Connaître son phototype permet de choisir un produit de protection solaire adaptée. Le phototype est une classification d'individu en fonction de leur type de peau, de comment elle va réagir face à une exposition au soleil. Elle va du phototype I (teint très clair, cheveux roux

ou blond, ne bronze pas, déclenche facilement des coups de soleil) au phototype VI (peau noire, cheveux noirs). Ainsi les peaux claires ont besoin d'une protection solaire plus importante, étant plus sensibles au soleil et plus à risque de développer un cancer de la peau

- Adaptation au niveau d'exposition : l'intensité du soleil varie en fonction de la zone géographique, il faut donc adapter le temps d'exposition
- Fréquence d'application : toutes les 2 heures, à renouveler en cas de baignade, de transpiration excessive, d'activité sportive
- Appliquer en quantité suffisante : pour obtenir la valeur d'indice de protection indiquée sur l'étiquette il faut appliquer 2mg par cm², cela correspond à peu près à 35g sur tout le corps pour un adulte de poids et de taille standard.

La vente d'un produit de protection solaire doit s'accompagner de différents conseils :

- Eviter les expositions entre 12h et 16h
- Limiter son exposition au soleil, la protection des produits solaire n'est pas totale ! Peu importe l'indice
- Associé avec une protection vestimentaire et accessoires (chapeau, lunettes de soleil par exemple)
- Attention aux idées reçues : éviter de recourir aux cabines de bronzage
 - Elles ne préparent pas la peau au soleil
 - Elles ne sont pas bonnes pour la santé
 - Elles ne contribuent pas à la production de vitamine D
 - Une peau bronzée peut toujours attraper des coups de soleil
 - Les peaux noires ou foncées ont aussi besoin de protection
 - Les UV artificiels ne sont pas moins nocifs pour la santé que les UV naturels

- Attention aux produits photosensibilisants, que ce soit médicaments, parfums, déodorants ou autres
- S'autoexaminer tous les 4 mois
- Consulter au plus vite en cas de lésion douteuse évolutive ou dont l'aspect s'est modifié (63).

3. Entretien pharmaceutique

Même s'il s'agit pour la majorité de médicaments à prescription hospitalière il est de plus en plus commun d'avoir un relais en pharmacie de ville pour la délivrance de ces médicaments permettant de rendre les patients plus autonomes et acteur de leur traitement. Cela rend d'avantages les pharmaciens d'officines importants car ils seront des acteurs de santé de première ligne. Le but est donc de favoriser le suivi de ces patients, en permettant de s'assurer du bon usage et de l'observance de leur traitement, en apportant l'aide nécessaire à la bonne gestion de leur traitement, mais aussi dans l'écoute, dans l'information ou encore dans la prévention des effets indésirables.

Les pharmaciens d'officine peuvent proposer des entretiens thérapeutiques à leurs patients sous traitement anticancéreux par voie orale, cela est possible depuis l'avenant 21 de la convention nationale pharmaceutique paru le 30 septembre 2020 au Journal officiel.

Pour qu'une personne y soit éligible, elle doit avoir plus de 18 ans et donc prendre un anticancéreux par voie orale que ce soit en initiation de traitement ou bien déjà être sous traitement. En exemple pour le mélanome, on peut citer le COTELLIC[®], à chaque molécule une fiche d'aide peut être obtenue aussi bien pour le patient que pour le pharmacien pour l'aider dans le déroulement de l'entretien (annexe 1 et 2).

Le pharmacien doit d'abord obtenir le consentement du patient et établira, avant les entretiens, une analyse des interactions qu'ils pourraient y avoir avec l'anticancéreux et le reste de ses traitements.

Une fois cela fait, un premier entretien pourra être effectué. Il aura pour but de recueillir des informations relatives au patient, d'évaluer ses connaissances sur son traitement et de lui présenter le schéma global et les règles de prise.

Le deuxième entretien porte sur la vie quotidienne et la gestion des effets indésirables et le troisième concerne l'observance du traitement. Ces 3 entretiens seront effectués lors de la première année, les années suivantes le type et le nombre d'entretien dépendra de la molécule (64).

CONCLUSION

On a observé une nette augmentation des cas de mélanomes à partir des années 1960, dû notamment à un phénomène social de sur-exposition au soleil qui est vu comme une source de bien être et comme un marqueur social, signe d'un statut socioéconomique avantageux et critère de beauté. En réponse des mesures ont été prises pour lutter contre cette tendance comme les campagnes d'information sur les dangers d'une exposition prolongée au soleil, les moyens de prévention via la protection solaire, et aussi l'implication des professionnels de santé dans l'éducation des patients comme on a pu le voir chez les pharmaciens avec les conseils au comptoir et les entretiens thérapeutiques. Ajouté à ça l'amélioration dans la prise en charge des patients avec de nouveaux traitements, on distingue une diminution des cas depuis plusieurs années.

En effet, la prise en charge des patients dans le cadre d'un mélanome a grandement évoluée. Le meilleur moyen de venir à bout d'un mélanome reste la chirurgie, le problème vient de son fort pouvoir métastatique d'où l'importance d'un diagnostic précoce. Avant, pour de nombreux cas de mélanomes métastatiques, on passait par la chimiothérapie qui présentait un rapport bénéfice/risque mitigé et beaucoup d'effets secondaires. De nos jours, différentes approches ont été trouvées, avec notamment, l'immunothérapie et les thérapies ciblées qui ont tout simplement révolutionné cette prise en charge des cancers métastatiques améliorant significativement les taux de réponses aux traitements et les taux de survie.

Le pharmacien est acteur de santé essentiel dans cette lutte contre le mélanome. Il a un impacte à tous les stades : la prévention via la vente de produits de protection solaire, mais aussi les conseils au comptoir sur l'utilisation optimale de ces produits ou sur le meilleur moyen de gérer une exposition prolongée au Soleil ; le traitement avec la délivrance dans notre cas des médicaments de thérapie ciblée, notamment des anticancéreux oraux où on observe un relais en pharmacie de ville plus fréquent, mais aussi avec l'évaluation globale des traitements du patient pour éviter tout risque d'interactions médicamenteuses néfastes ; le suivi du patient et de son traitement de par son accessibilité et de ses connaissances si par exemple un effet indésirable venait à apparaître ; ou encore par la pratique possible d'un entretien thérapeutique.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche patient COTTELIC® pour entretien pharmaceutique (65)

Cobimétinib COTELLIC®

Fiche Patient
V2, septembre 2023



QU'EST-CE QUE COTELLIC® COBIMÉTINIB ?

- Une thérapie ciblée utilisée dans le traitement de certains mélanomes
- Prescrit et renouvelé par votre médecin hospitalier spécialiste en oncologie ou en cancérologie médicale
- Disponible en pharmacies de ville sur présentation de votre ordonnance



- Comprimé pelliculé rond et blanc, portant l'inscription « COB » sur une face, dosé à 20 mg



- Conservez à température ne dépassant pas 25°C, hors de la vue et de la portée des enfants.



- Ne sortez pas les comprimés de la boîte pour les mettre dans un pilulier.



- Lavez-vous soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des comprimés.



- Ne jetez pas les boîtes entamées, merci de les rapporter à votre pharmacien.

COMMENT PRENDRE CE MÉDICAMENT ?

Quand ?h.....	= 1 prise par jour, à heure fixe pendant ou en dehors d'un repas Le cobimétinib est à prendre pendant 21 jours consécutifs (3 semaines), suivis de 7 jours (1 semaine) sans prise (repos thérapeutique). Puis reprendre à nouveau ce cycle, tel que mentionné sur votre ordonnance.
Comment ?		Avalez les comprimés entiers, avec de l'eau, chaque jour au même moment de la journée. Ne pas croquer, ni couper, ni écraser, ni dissoudre.

Vous pouvez vous aider du **cahier de suivi*** et d'un **calendrier** pour repérer les prises.
N'arrêtez jamais ou ne modifiez jamais le rythme de prise de votre traitement sans l'avis de votre médecin.
Cette fiche n'est pas une ordonnance, référez-vous à votre ordonnance la plus récente.

QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI OU DE VOMISSEMENT ?

- **En cas d'oubli d'une prise de moins de 12h** : prenez la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle. Pensez à le noter dans votre cahier de suivi*.
- **En cas d'oubli d'une prise de plus de 12h** : ne prenez pas la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Pensez à le noter dans votre cahier de suivi*.
- **En cas de vomissement**, ne prenez pas de nouvelle dose. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Pensez à le noter dans votre cahier de suivi*.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET/OU VOTRE ALIMENTATION



Vérifiez avec **votre médecin et votre pharmacien** que les médicaments (prescrits ou non) et/ou autres substances (aliments, épices et plantes, dont **pamplemousse** et **millepertuis**, probiotiques, huiles essentielles, compléments alimentaires...) et produits dérivés que vous utilisez sont **compatibles avec votre traitement**. Les molécules qu'ils contiennent, leur dose et leur fréquence de consommation peuvent interagir avec votre traitement et conditionner efficacité et survenue d'effets secondaires.



- Vous et votre partenaire devez utiliser des méthodes de contraception efficaces (préservatifs et une autre méthode) pendant toute la durée du traitement **et jusqu'à 3 mois après la dernière prise**.
- Interrompez l'allaitement durant le traitement.

*Carnet de suivi disponible sur les sites www.omedit-bretagne.fr ou www.omedit-paysdelaloire.fr

Fiche Patient - Cobimétinib - V2 - Septembre 2023
©OMEDIT Bretagne, Normandie et Pays de la Loire

omedit INSTITUT FRANÇAIS DE
PAYS DE LA LOIRE

1/2

QUELS EFFETS INDÉSIRABLES PEUVENT SURVENIR AVEC COTELLIC® COBIMÉTINIB ?

Comme tous les médicaments, le cobimétinib peut entraîner des effets indésirables mais il est possible que vous n'en éprouviez aucun.

Effets indésirables	Prévention
 <p>Eruption cutanée, photosensibilité, démangeaisons, sécheresse cutanée</p>	Utilisez un gel ou pain dermatologique sans savon. Évitez l'eau chaude. Séchez par tamponnement. Appliquez un agent hydratant (crème ou lait). En cas de photosensibilité : Évitez les expositions au soleil, surtout entre 12h et 16h. Portez des vêtements protecteurs, même sous un parasol (réflexion des UVA). Utilisez une protection cutanée d'indice ≥ 50 , à appliquer 30 min avant exposition et à renouveler toutes les 2h. En cas de démangeaisons/sécheresse cutanée : Appliquez des compresses froides sur les zones concernées (ne pas appliquer de lotions alcoolisées). Privilégiez les vêtements en coton amples et légers. Coupez vos ongles courts (préférez la lime au coupe-ongles). Utilisez une lessive adaptée aux peaux sensibles (pas d'adoucissant). Buvez 1,5 à 2L d'eau/jour.
 <p>Effets digestifs : diarrhée, nausées, vomissements</p>	Surveillez votre poids et pensez à bien vous hydrater (1,5 à 2L d'eau/jour). En cas de diarrhée , privilégiez une alimentation pauvre en fibres (féculents, carotte, banane...). Évitez certains aliments qui peuvent stimuler le transit intestinal (laitages, fruits-légumes crus, céréales, aliments gras, épices). En cas de nausées/vomissements , fractionnez votre alimentation en plusieurs repas légers et mangez lentement. Évitez les aliments gras, frits et épicés, et ceux dont l'odeur peut déclencher les nausées. Évitez de rester l'estomac vide, cela accentue les nausées. Buvez plutôt entre les repas. Utilisez les médicaments antiémétiques qui vous ont été prescrits le cas échéant.
 <p>Baisse des globules rouges</p>	Contactez votre médecin en cas de pâleur, d'essoufflement à l'effort voire au repos, de fatigue persistante, de palpitations, de vertiges et de maux de tête.
 <p>Troubles visuels</p>	Consultez rapidement votre médecin si vous présentez une baisse de la vision ou une vision trouble.
 <p>Saignements inhabituels, hématomes</p>	Utilisez une brosse à dent souple ; évitez l'utilisation d'un thermomètre rectal. Ne prenez ni aspirine, ni anti-inflammatoire (ex : ibuprofène), ni produits de phytothérapie (pouvant favoriser les saignements) sans avis médical : demandez l'avis d'un professionnel de santé. En cas de survenue d'un bleu, appliquez un objet froid (poche de froid ou sac de glace), voire une crème ou un gel adapté (notamment à base d'arnica) si la peau n'est pas lésée.
 <p>Pression artérielle élevée</p>	Maux de tête, vertiges, bourdonnements sont les 1ers signes d'alerte d'une hypertension artérielle. Mesurez votre tension (au repos et assis, le matin avant le petit-déjeuner et le soir avant le coucher ; mesure à 3 reprises à 2 min d'intervalle) ; notez les chiffres obtenus. Pratiquez une activité physique régulière et adaptée (30 min 3 fois par semaine). Limitez votre consommation en sel (maxi 6 g/jour) et en alcool. Ayez un régime alimentaire pauvre en graisses saturées (graisses d'origine animale) et riche en fibres.

Seuls certains des effets indésirables les plus fréquents sont listés ci-dessus. Pour en savoir plus, reportez-vous à la notice de votre médicament ou demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien. Vous pouvez également poser une question auprès de votre [centre régional de pharmacovigilance](#) ou déclarer tout effet indésirable sur le site : signalement-marte.gouv.fr

 Dans tous les cas, pensez à faire pratiquer les examens biologiques prescrits par votre médecin.

QUE FAIRE EN CAS DE SURVENUE D'EFFET(S) INDÉSIRABLE(S) ?

- Prenez les médicaments prescrits contre les effets indésirables en respectant les doses.
- Respectez les mesures de prévention.

Contactez rapidement votre médecin en cas de :

- Signes d'infection (fièvre, toux, frissons, brûlures urinaires...)
- Troubles de la vision (vision trouble, diminution de la vision)
- Maux de tête, vertiges, sang dans les selles ou dans les crachats
- Palpitations, essoufflement, fatigue, gonflement au niveau des jambes
- Tout effet indésirable persistant ou s'aggravant



Contacts utiles :

Remarques :

Cobimétinib COTELLIC®

Fiche Professionnels de santé
V2, septembre 2023

MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM ¹

- **Thérapie ciblée : inhibiteur allostérique, sélectif et réversible de la voie des MAPK** en ciblant MEK1 et MEK2, inhibant la phosphorylation de ERK1 et ERK2 responsables de la prolifération cellulaire.
- **Indication : en association au vemurafenib, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600** (la mutation BRAF V600 doit être confirmée par un test validé avant de débiter le traitement)

TTK
MEK

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES ¹

- Comprimé pelliculé rond et blanc, gravé « COB » sur une face et dosé à **20 mg**
- Boîte de 63 comprimés
- Conservation à température ambiante
- Ne pas déconditionner dans un pilulier.

PRESCRIPTION ET DISPENSATION ²

- Prescription **hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes et services d'oncologie médicale et de cancérologie.
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville

POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE ¹

Posologie usuelle recommandée : 60 mg/jour (3 comprimés de 20 mg), en 1 prise/jour ; traitement en discontinu (cycles de 28 jours), prise du traitement pendant 21 jours (de J1 à J21 – période de traitement), suivis d'une période sans traitement de 7 jours (de J22 à J28 – pause de traitement)

Adaptations possibles selon tolérance (voir § 4.2 RCP) : en cas de toxicité de grade 2 (intolérable) ou de grade 3/4, interrompre le traitement jusqu'à un grade ≤ 1, reprendre le traitement à la dose de 40 mg/j lors de la 1^{ère} survenue et à la dose de 20 mg/j lors de la 2^{ème} survenue.

- IR **légère** : aucun ajustement posologique
 - IR **modérée ou sévère** : à utiliser avec prudence
- IH **légère, modérée ou sévère** : aucun ajustement posologique (à utiliser avec prudence en cas d'anomalies du bilan hépatique)

Modalités de prise : 1 prise/jour à heure fixe, pendant ou en dehors du repas

- **En cas d'oubli d'une prise de moins de 12h** : prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle. Le noter dans le carnet de suivi⁴.
- **En cas d'oubli d'une prise de plus de 12h** : ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.
- **En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose. Poursuivre le traitement à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES ¹

◆ Fonction hépatique	Surveillance biologique mensuelle (ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine) lors du traitement, ou plus fréquemment si cliniquement indiqué
◆ Rhabdomyolyse	Surveillance biologique mensuelle (CPK, créatinine sérique) lors du traitement ou selon le contexte clinique
◆ Fonction cardiaque (FEVG)	Contrôle de la FEVG après le premier mois de traitement puis tous les trois mois par la suite, ou selon les indications cliniques. Chez un patient reprenant le traitement à une dose réduite, évaluation à environ 2, 4, 10 et 16 semaines, puis selon les indications cliniques.
◆ Ophtalmologique	Recherche de symptômes ou d'aggravation de troubles visuels à chaque visite médicale, et examen ophtalmologique si nécessaire.
◆ Contraception	Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser deux méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et durant les 3 mois qui suivent la dernière prise.
◆ Grossesse/Allaitement	Traitement contre-indiqué pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement pendant le traitement.
◆ Intolérance ou allergie	Traitement déconseillé en cas d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase de Lapp ou de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose

Fiche Professionnels de santé - Cobimétinib – V2 – Septembre 2023

GOMEDIT Bretagne, Normandie et Pays de la Loire

BRETAGNE
NORMANDIE
PAYS DE LA LOIRE

1/2

PRINCIPALES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ^{1,3}

Voies métaboliques principales : CYP 3A4/5 et UGT287

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	Vaccins vivants atténués	⚠ Toxicité hématologique du cobimétinib ; avis spécialiste
	Millepertuis	⚠ concentration (C ⁱ) plasmatique du cobimétinib (inefficacité)
Association déconseillée	Inhibiteurs du CYP3A4 Clarithromycine, inhibiteurs de protéase, pamplemousse, posaconazole...	⚠ C ⁱ plasmatique du cobimétinib (toxicité)
	Inducteurs du CYP3A4 Carbamazépine, phénytoïne, rifampicine...	⚠ C ⁱ plasmatique du cobimétinib (inefficacité)
Précaution d'emploi	AINS, antiagrégants plaquettaires, anticoagulants, glucocorticoïdes (sauf Hydrocortisone), ISRS	⚠ risque hémorragique → surveillance clinique
À prendre en compte	Antisécrétaires antihistaminiques H2 (cimétidine), IPP	⚠ Risque de ↓ biodisponibilité du cobimétinib (absorption pH-dépendante) ; inefficacité
	Statines	⚠ risque de rhabdomyolyse
	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	⚠ À évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HERBINE)

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens, ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ; IPP : inhibiteurs de la pompe à protons

Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication
D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre [CRPV](#) en cas de question

GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) ^{1,4}

Toxicité	Conduite à tenir
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Eruption cutanée, dermatite acnéiforme, photosensibilité, prurit, sécheresse cutanée	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Eruption cutanée, photosensibilité : Traitement par antihistaminique par voie orale ± dermocorticoïde ± produit émoulinant ± traitement des surinfections selon la sévérité. Prurit : Traitement antiprurigineux à usage local (dermocorticoïde) ± antihistaminique par voie orale. Avis spécialiste si grade ≥ 2 (dérythème sensible et couvrant 10-30 % de la surface corporelle ; prurit intense ou étendu, intermittent, lésions de grattage, interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne, nécessitant un traitement oral ; sécheresse couvrant 10-30% de la surface corporelle et associée avec un dérythème ou un prurit ; voir § 4.2 du RCP).
Affections gastro-intestinales	
Effets digestifs : diarrhée, nausées, vomissements	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). En cas de diarrhée : réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée ⁴). Avis spécialiste si grade ≥ 2 (augmentation de 4 à 6 selles/j) par rapport à l'état habituel ; voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS, fièvre). En cas de nausées/vomissements : traitement antiémétique ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements ⁴). Avis spécialiste si grade ≥ 2 (diminution des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition ; voir § 4.2 du RCP).
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anémie	Surveillances biologique et clinique adaptées. Avis spécialiste si grade ≥ 2 (Hb = 10-8 g/dl) ; voir § 4.2 du RCP).
Affections oculaires	
Rétinopathie séreuse, troubles visuels	Surveillance adaptée (voir page 1). Avis spécialiste si grade ≥ 2 (symptomatique avec diminution modérée de l'acuité visuelle) ; voir § 4.2 du RCP).
Affections vasculaires	
Hémorragie, ecchymoses	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Surveillances clinique et biologique. Avis médical en cas de saignement important. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (saignements sévères, nécessitant une transfusion) ; voir § 4.2 du RCP).
Hypertension artérielle	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillance ; automesure ambulatoire. Traitement symptomatique selon recommandations en vigueur. Avis spécialiste si grade ≥ 2 (PAS = 140-159 mmHg ou PAD = 90-99 mmHg ; nécessitant un traitement médical ; répété ou persistant 224h) ; voir § 4.2 du RCP).
Investigations	
Élévation des ALAT, ASAT, GGT, PAL, bilirubine	Surveillance biologique adaptée (voir page 1). Avis spécialiste si grade ≥ 3 (ALAT, ASAT, PAL et GGT > 5-20 x LSN (limite supérieure normale) ou > 5 x LSN pendant plus de 2 semaines et bilirubine > 5-10 x LSN) ; voir § 4.2 du RCP).
Élévation CPK	Surveillance biologique adaptée (voir page 1). Avis spécialiste si rhabdomyolyse ou élévation symptomatique ou élévation asymptomatique de grade 4 (> 10 x LSN) ; voir § 4.2 du RCP).
Diminution FEVG	Surveillance adaptée (voir page 1). Avis spécialiste en cas de dysfonction ventriculaire gauche symptomatique ou asymptomatique avec FEVG < 40% (ou < 50 % et diminution absolue par rapport aux valeurs initiales ≥ 10%)

D'autres EI peuvent survenir : carcinoma, déshydratation, dysfonction ventriculaire gauche, hyperglycémie, hyponatrémie, œdèmes périphériques, pneumopathie inflammatoire, rhabdomyolyse... (liste non exhaustive, voir RCP).

Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre CRPV et/ou à les contacter en cas de question.

Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 08/05/2023) : 1 - [RCP](#) ; 2 - [FSP ANSM](#) ; 3 - [Travaux IM de l'ANSM 08/2023](#) ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur www.omeditbretagne.fr ou www.omeditpaysdelaloire.fr

BIBLIOGRAPHIE

1. Laverdet B, Girard D, Desmoulière A. Physiologie de la peau, réparation cutanée et réaction stromale. *Actual Pharm.* 1 déc 2018;57(581):20-3.
2. La peau - Mélanome de la peau [Internet]. [cité 7 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/La-peau>
3. Démarchez M. <https://biologiedelapeau.fr>. 2015 [cité 26 janv 2024]. L'épiderme et la différenciation des kératinocytes. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article10>
4. Baroni A, Buommino E, De Gregorio V, Ruocco E, Ruocco V, Wolf R. Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clin Dermatol.* 1 mai 2012;30(3):257-62.
5. Haass NK, Herlyn M. Normal human melanocyte homeostasis as a paradigm for understanding melanoma. *J Investig Dermatol Symp Proc.* nov 2005;10(2):153-63.
6. Sturm RA. A golden age of human pigmentation genetics. *Trends Genet.* 1 sept 2006;22(9):464-8.
7. MacKie RM, Hauschild A, Eggermont AMM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol.* août 2009;20(Suppl 6):vi1-7.
8. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Classification. *In Vivo.* 11 janv 2014;28(6):1005-11.
9. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, McWilliams RR, Kottschade LA, Creagan ET, et al. Malignant Melanoma in the 21st Century, Part 1: Epidemiology, Risk Factors, Screening, Prevention, and Diagnosis. *Mayo Clin Proc.* mars 2007;82(3):364-80.
10. Lopes J, Rodrigues CMP, Gaspar MM, Reis CP. Melanoma Management: From Epidemiology to Treatment and Latest Advances. *Cancers.* janv 2022;14(19):4652.
11. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer.* 1 janv 2005;41(1):45-60.
12. Šitum M, Buljan M, Kolić M, Vučić M. Melanoma – Clinical, Dermatoscopic, and Histopathological Morphological Characteristics. *Acta Dermatovenerol Croat.* 15 mai 2014;22(1):2-2.
13. Payette MJ, Katz M, Grant-Kels JM. Melanoma prognostic factors found in the dermatopathology report. *Clin Dermatol.* 1 janv 2009;27(1):53-74.
14. Bondi Junction Skin Cancer Clinic [Internet]. [cité 14 oct 2020]. Superficial Spreading Melanoma. Disponible sur: <https://www.skincancer.net.au/superficial-spreading-melanoma>
15. Rosendahl C, Hishon M, Cameron A, Barksdale S, Weedon D, Kittler H. Nodular melanoma: five consecutive cases in a general practice with polarized and non-polarized dermatoscopy and dermatopathology. *Dermatol Pract Concept.* avr 2014;4(2):69.
16. DeWane ME, Kelsey A, Oliviero M, Rabinovitz H, Grant-Kels JM. Melanoma on chronically sun-damaged skin: Lentigo maligna and desmoplastic melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1 sept 2019;81(3):823-33.
17. Liu XK, Li J. Acral lentiginous melanoma. *The Lancet.* 9 juin 2018;391(10137):e21.
18. Soon SL, Solomon AR, Papadopoulos D, Murray DR, McAlpine B, Washington CV. Acral lentiginous melanoma mimicking benign disease: The Emory experience. *J Am Acad Dermatol.* 1 févr 2003;48(2):183-8.
19. Magro CM, Crowson AN, Mihm MC. Unusual variants of malignant melanoma. *Mod Pathol.* févr 2006;19(2):S41-70.
20. Rayess HM, Gupta A, Svider PF, Raza SN, Shkoukani M, Zuliani GF, et al. A critical analysis of melanoma malpractice litigation: Should we biopsy everything? *The Laryngoscope.* 2017;127(1):134-9.
21. Feng Z, Wu X, Chen V, Velie E, Zhang Z. Incidence and survival of desmoplastic melanoma in the United States, 1992–2007. *J Cutan Pathol.* 2011;38(8):616-24.

22. Chen LL, Jaimes N, Barker CA, Busam KJ, Marghoob AA. Desmoplastic melanoma: A review. *J Am Acad Dermatol*. 1 mai 2013;68(5):825-33.
23. Debarbieux S, Ronger-Salve S, Dalle S, Balme B, Thomas L. Dermoscopy of desmoplastic melanoma: report of six cases. *Br J Dermatol*. 2008;159(2):360-3.
24. Hawkins WG, Busam KJ, Ben-Porat L, Panageas KS, Coit DG, Gyorki DE, et al. Desmoplastic Melanoma: A Pathologically and Clinically Distinct Form of Cutaneous Melanoma. *Ann Surg Oncol*. 1 mars 2005;12(3):207-13.
25. Tacha D, Qi W, Ra S, Bremer R, Yu C, Chu J, et al. A Newly Developed Mouse Monoclonal SOX10 Antibody Is a Highly Sensitive and Specific Marker for Malignant Melanoma, Including Spindle Cell and Desmoplastic Melanomas. *Arch Pathol Lab Med*. 1 avr 2015;139(4):530-6.
26. Dini M, Quercioli F, Caldarella V, Gaetano M, Franchi A, Agostini T. Head and Neck Polypoid Melanoma. *J Craniofac Surg*. janv 2012;23(1):e23.
27. Cabrera R, Recule F. Unusual Clinical Presentations of Malignant Melanoma: A Review of Clinical and Histologic Features with Special Emphasis on Dermatoscopic Findings. *Am J Clin Dermatol*. 1 nov 2018;19(1):15-23.
28. Feinsilber D, Kogan N, Rosati OM, Corbella C, Schroh R, Calb I. Verrucous melanoma: differences and similarities between primary and secondary varieties. *Dermatol Argent*. 2009;106-10.
29. Coit DG, Thompson JA, Algazi A, Andtbacka R, Bichakjian CK, Carson WE, et al. NCCN Guidelines Insights: Melanoma, Version 3.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 1 août 2016;14(8):945-58.
30. Seetharamu N, Ott PA, Pavlick AC. Mucosal Melanomas: A Case-Based Review of the Literature. *The Oncologist*. juill 2010;15(7):772-81.
31. Mihajlovic M, Vlajkovic S, Jovanovic P, Stefanovic V. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *Int J Clin Exp Pathol*. 1 oct 2012;5(8):739-53.
32. Longo C, Piana S, Marghoob A, Cavicchini S, Rubegni P, Cota C, et al. Morphological features of naevoid melanoma: results of a multicentre study of the International Dermoscopy Society. *Br J Dermatol*. 2015;172(4):961-7.
33. Cheung WL, Patel RR, Leonard A, Firoz B, Meehan SA. Amelanotic melanoma: a detailed morphologic analysis with clinicopathologic correlation of 75 cases. *J Cutan Pathol*. 2012;39(1):33-9.
34. Pezzini C, Mandel VD, Persechino F, Ciardo S, Kaleci S, Chester J, et al. Seborrheic keratoses mimicking melanoma unveiled by in vivo reflectance confocal microscopy. *Skin Res Technol*. 2018;24(2):285-93.
35. Les traitements possibles en fonction de l'étendue du cancer - Quels traitements? [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Quels-traitements/Etendue-du-cancer-et-traitements>
36. Les traitements du mélanome de la peau - Ref : GUIMELANO16 [Internet]. [cité 25 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-traitements-du-melanome-de-la-peau>
37. Gachon J, Beaulieu P, Sei JF, Gouvernet J, Claudel JP, Lemaitre M, et al. First Prospective Study of the Recognition Process of Melanoma in Dermatological Practice. *Arch Dermatol* [Internet]. 1 avr 2005 [cité 21 oct 2020];141(4). Disponible sur: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.141.4.434>
38. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 28 janv 2024]. Stratégie de diagnostic précoce du mélanome. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_452354/fr/strategie-de-diagnostic-precoce-du-melanome
39. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol*. 1 mars 2002;3(3):159-65.
40. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: Results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol*. 1 mai 2003;48(5):679-93.

41. Alarcon I, Carrera C, Palou J, Alos L, Malveyh J, Puig S. Impact of in vivo reflectance confocal microscopy on the number needed to treat melanoma in doubtful lesions. *Br J Dermatol.* 2014;170(4):802-8.
42. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2016. *Eur J Cancer.* 1 août 2016;63:201-17.
43. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic Review of Medical Treatment in Melanoma: Current Status and Future Prospects. *The Oncologist.* 2011;16(1):5-24.
44. Rebecca VW, Sondak VK, Smalley KSM. A Brief History of Melanoma: From Mummies to Mutations. *Melanoma Res.* avr 2012;22(2):114-22.
45. Read J, Wadt KAW, Hayward NK. Melanoma genetics. *J Med Genet.* 1 janv 2016;53(1):1-14.
46. Scolyer RA, Long GV, Thompson JF. Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care. *Mol Oncol.* avr 2011;5(2):124-36.
47. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SAJR, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature.* 22 août 2013;500(7463):415-21.
48. Lipson EJ, Drake CG. Ipilimumab: An Anti-CTLA-4 Antibody for Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res.* 15 nov 2011;17(22):6958-62.
49. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 19 août 2010;363(8):711-23.
50. McDermott DF, Atkins MB. PD-1 as a potential target in cancer therapy. *Cancer Med.* 2013;2(5):662-73.
51. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Previously Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2 juill 2015;373(1):23-34.
52. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. <http://dx.doi.org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/10.1056/NEJMoa1503093>. Massachusetts Medical Society; 2015 [cité 28 oct 2020]. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. Disponible sur: <https://www-nejm-org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/10.1056/NEJMoa1503093>
53. Weber JS, Gibney G, Sullivan RJ, Sosman JA, Slingsluff CL, Lawrence DP, et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* juill 2016;17(7):943-55.
54. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. *Eur J Cancer.* 1 juill 2022;170:256-84.
55. VIDAL [Internet]. [cité 9 avr 2024]. VIDAL, la base de référence sur les médicaments. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments.html>
56. Winkler JK, Buder-Bakhaya K, Dimitrakopoulou-Strauss A, Enk A, Hassel JC. Malignes Melanom. *Radiol.* 1 oct 2017;57(10):814-21.
57. Sibaud V, Baric L, Cantagrel A, Di Palma M, Ederhy S, Paques M, et al. Gestion des toxicités des inhibiteurs BRAF et MEK dans le mélanome métastatique. *Bull Cancer (Paris).* 1 mai 2021;108(5):528-43.
58. Accueil [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/>
59. Longvert C, Saiag P. Actualités dans le mélanome cutané. *Rev Médecine Interne.* 1 mars 2019;40(3):178-83.
60. National Cancer Institute (NCI). DREAMseq (Doublet, Randomized Evaluation in Advanced Melanoma Sequencing) a Phase III Trial [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 oct [cité

- 4 nov 2020]. Report No.: NCT02224781. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224781>
61. Ugurel S, Gutzmer R. Melanom. JDDG J Dtsch Dermatol Ges. 2023;21(4):343-7.
62. Aide pour votre pratique du dépistage des cancers cutanés - Détection précoce des cancers de la peau [Internet]. [cité 15 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Detection-precoce-des-cancers-de-la-peau/Aide-pour-votre-pratique>
63. Sander M, Sander M, Burbidge T, Beecker J. Efficacité et innocuité des écrans solaires pour la prévention du cancer de la peau. CMAJ Can Med Assoc J. 8 mars 2021;193(10):E348-54.
64. USPO [Internet]. [cité 15 avr 2024]. L'Union de syndicats de pharmaciens d'officine. Disponible sur: <https://uspo.fr/>
65. Anticancéreux oraux : les fiches médicaments pour les patients et les professionnels - ONCORIF [Internet]. 2021 [cité 15 avr 2024]. Disponible sur: https://www.oncorif.fr/professionnels/anticancereux_oraux/

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2023/2024

Nom : HAELEWYN

Prénom : Antoine

Titre de la thèse : Mélanome : évolution dans sa prise en charge et rôle du pharmacien d'officine.

Mots-clés : Mélanome, Prévention, Prise en charge, Pharmacien d'officine

Résumé : Le mélanome est l'un des deux grands cancers de la peau avec le carcinome. Vers les années 1960 on a remarqué une forte augmentation des cas de mélanomes dans les populations blanches dû notamment à un phénomène social de sur-exposition au soleil de façon prolongée ou intense. A cette époque le traitement quand on était face à un mélanome métastatique se limitait à de la chimiothérapie et l'espérance de vie de cette maladie était très basse. Plus tard sont arrivés de nouveaux traitements qui ont révolutionné la prise en charge des cancers métastatiques et ainsi du mélanome. Il s'agit notamment de l'immunothérapie et des thérapies ciblées. A coté de cela différentes mesures ont été mises en place en parallèle des traitements avec, par exemple, une sensibilisation des populations via des campagnes de prévention et l'implication plus importantes des professionnels de santé tel que le pharmacien d'officine.

Membres du jury :

Président : SIEPMANN Jüergen, Professeur des universités, Faculté de pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : SIEPMANN Florence, Professeur des universités, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur(s) : URBANIAK Romain, docteur en pharmacie à la pharmacie Urbaniak à Bruay-sur-l'Escaut