

**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**FACULTE DE PHARMACIE**

---



ANNEE 2006

THESE N° .322/1

**LE MELANOME ET SON TRAITEMENT PAR  
IMMUNOTHERAPIE**

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

présentée et soutenue publiquement  
le lundi 11 septembre 2006 à Limoges

par

Cécile NOËL

Née le 6 avril 1981 à Limoges.



**JURY**

Président : Monsieur le Professeur BUXERAUD Jacques

Juges : Madame COOK-MOREAU Jeanne, Maître de Conférences (Directeur de Thèse)  
Monsieur le Professeur BEDANE Christophe  
Madame BOYER-GOURINAT Martine, pharmacien

---



# REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur BUXERAUD Jacques,  
Président de Thèse.

Merci pour votre enseignement en chimie thérapeutique durant toutes mes années d'études de pharmacie.

Très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury, recevez ici le témoignage de mon profond respect et de ma gratitude.

A Madame COOK-MOREAU Jeanne,  
Maître de Conférence,  
Directeur de Thèse.

Merci de m'avoir orientée et aidée dans mes recherches tout au long de la rédaction de cette thèse.  
Merci de vous être rendue disponible chaque fois que je souhaitais vous voir.

Merci également pour votre enseignement en immunologie.  
Soyez assurée de mon profond respect et de ma sympathie.

A Monsieur le Professeur BEDANE Christophe,  
Juge de Thèse.

Merci d'avoir accepté de faire partie du jury.

Trouvez ici le témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.

A Madame BOYER-GOURINAT Martine,  
Pharmacien d'officine.

Merci de m'avoir reçue dans le cadre de mon stage en officine lors de cette 6<sup>ème</sup> année d'étude et merci d'avoir accepté si spontanément de faire partie du jury.

A mes parents,

Merci pour tout ! Merci de m'avoir soutenue et encouragée durant ses années d'études et en particulier pendant les périodes « pré-examens »...

A mon frère Bertrand,

Merci pour les « spasmine veyron » ! Merci d'avoir su m'évader durant les révisions !

A Xavier,

Merci de m'avoir supportée et réconfortée durant les moments difficiles et d'avoir toujours été là pour moi.

A mes grands-parents, oncles et tantes, cousines, beaux-parents, belles-sœurs, beaux-frères, neveux et nièces,

Merci pour tout, tout simplement.

A mes amis de pharma :

A Marie-Emilie (binôme depuis la P1), merci de m'avoir soutenue, merci pour les coups de téléphone durant les révisions. Merci pour les moments de réalisation des exposés et autres pancartes ainsi que pour l'agréable et magique soirée à Reims. Merci d'être mon amie !

A Martial et Philippe, merci pour tous les bons moments passés en votre compagnie et merci pour les soirées passées à jouer à la console chez Xav,

A Laure et Pierre, merci pour votre gentillesse. Laure, merci pour les instants partagés à réaliser le fameux panneau sur la douleur et ceux passés à Reims.

Florent, merci pour les souvenirs de vacances avec la 2CV ainsi que pour les karaokés chez Xav...

A mes amies de toujours

Zaza, merci pour les moments si drôles au téléphone et n'oublie pas c'est grâce à toi si j'ai fait pharma.

Violaine, merci pour les superbes souvenirs de vacances durant les premières années de fac et merci d'être toujours présente pour moi.

Fanny, merci pour ton soutien et les moments passés ensemble.

Caro, merci pour cette amitié.

A Karine REBEIX,

Merci de m'avoir aidée durant le stage et de m'avoir conseillée pour la thèse.

A Aurélie DUTOUR,

Merci pour l'aide apportée lors de l'élaboration du plan de cette thèse ainsi que pour les nombreux documents que vous m'avez gentiment envoyés.

Enfin, à tous ceux que j'aurai oublié de citer,

Merci !

En hommage à mon grand-père René...



# UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE PHARMACIE

---

### DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard

### ASSESEURS

Madame le Professeur CHULIA Dominique

Monsieur COMBY Francis, Maître de conférence

### PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE-BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE-CRYPTOLOGAMIE

BROSSARD Claude

PHARMACIE-GALENIQUE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE-CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACIE GALENIQUE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE-CHIMIE MINERALE

DREYFUSS Gilles

PARASITOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE

GHESTEM Axel

BOTANIQUE-CRYPTOLOGAMIE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT

LOUDART Nicole

PHARMACODYNAMIE

ROGEZ Sylvie

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

### MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy

PHARMACOGNOSIE

BASLY Jean-Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

BATTU Serge

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

<b>CALLISTE Claude</b>	<b>BIOPHYSIQUE</b>
<b>CARDI Patrice</b>	<b>PHYSIOLOGIE</b>
<b>CLEDAT Dominique</b>	<b>CHIMIE ANALYTIQUE</b>
<b>COMBY Francis</b>	<b>CHIMIE THERAPEUTIQUE</b>
<b>DELEBASSEE Sylvie</b>	<b>BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE</b>
<b>DREYFUSS Marie-Françoise</b>	<b>CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE</b>
<b>FAGNERE Catherine</b>	<b>CHIMIE ORGANIQUE</b>
<b>FROISSARD Didier</b>	<b>BOTANIQUE-CRYPTOLOGAMIE</b>
<b>JAMBUT Anne Catherine</b>	<b>CHIMIE THERAPEUTIQUE</b>
<b>LAGORCE Jean-François</b>	<b>CHIMIE ORGANIQUE (en disponibilité)</b>
<b>LARTIGUE Martine</b>	<b>PHARMACODYNAMIE</b>
<b>LIAGRE Bertrand</b>	<b>SCIENCES BIOLOGIQUES</b>
<b>LOTFI Hayat</b>	<b>TOXICOLOGIE</b>
<b>MARION-THORE Sandrine</b>	<b>CHIMIE THERAPEUTIQUE</b>
<b>MARRE-FOURNIER Françoise</b>	<b>BIOCHIME</b>
<b>MOREAU Jeanne</b>	<b>IMMUNOLOGIE</b>
<b>PARTOUCHE Christian</b>	<b>PHYSIOLOGIE</b>
<b>POUGET Christelle</b>	<b>PHARMACIE GALENIQUE</b>
<b>ROUSSEAU Annick</b>	<b>BIOMATHEMATIQUE</b>
<b>SIMON Alain</b>	<b>CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE</b>
<b>TROUILLAS Patrick</b>	<b>BIOMATHEMATIQUE ET INFORMATIQUE</b>
<b>VIANA Marylène</b>	<b>PHARMACIE GALENIQUE</b>
<b>VIGNOLES Philippe</b>	<b>INFORMATIQUE</b>

**PROFESSEUR CERTIFIE**

<b>MARBOUTY Jean-Michel</b>	<b>ANGLAIS</b>
-----------------------------	----------------

**ATER**

<b>COURTIOUX Bertrand</b>	<b>Scé M. le Prof. DREYFUSS</b>
<b>DUMETRE Aurélien</b>	<b>Scé M. le Prof. DREYFUSS et MOESCH</b>
<b>FAURE Sébastien</b>	<b>Scé Mme le Prof. OUDART</b>
<b>YAHIAOUI Samir</b>	<b>Scé M. le Prof. BUXERAUD</b>

# PLAN

## INTRODUCTION

### 1. LE MELANOME

- 1.1. Généralités et définitions
- 1.2. Epidémiologie
- 1.3. Dépistage – diagnostic
- 1.4. Les facteurs de risque
- 1.5. Prévention : les précautions indispensables

### 2. LES TRAITEMENTS

- 2.1. La chirurgie
- 2.2. Les traitements complémentaires
- 2.3. Surveillance de l'évolution

### 3. IMMUNOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DU MELANOME

- 3.1. Définition
- 3.2. Historique
- 3.3. L'immunothérapie « passive »
- 3.4. L'immunothérapie « adoptive »
- 3.5. L'immunothérapie « active » non spécifique d'antigène
- 3.6. L'immunothérapie « active » spécifique d'antigène : la vaccination  
proprement dite

## CONCLUSION



# ABREVIATIONS

- ALM** : Acral Lentiginous Melanoma (mélanome acro-lentigineux)  
**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché  
**BCG** : Bacille de Calmette et Guérin  
**BCNU** : carmustine;  
**CCNU** : Lomustine  
**CDDP** : cisplatine  
**cm** : centimètre  
**DACT** : actinomycine D  
**DTIC** : diméthyltriazénoimidazole carboxamide  
**ESHO** : European Society for Hyperthermic Oncology  
**GMCSF** : granulocyte-macrophage colony-stimulating-factor  
**HMF-M** : Hutchinson Melanotic Freckle – Melanoma  
**HLA** : Human Leucocyte Antigen  
**IL** : Interleukine  
**IM** : intra-musculaire  
**INF** : Interféron  
**INSERM** : Institut national de la santé et de la recherche médicale  
**IV** : intraveineuse  
**méthyl-CCNU** : Sémustine  
**mm** : millimètre  
**NM** : mélanome nodulaire  
**RC** : Réponse complète  
**RP** : Réponse partielle  
**RTOG** : Radiation Therapy Group  
**SC** : sous-cutanée  
**SIDA** : Syndrome d'Immuno Déficience Acquise  
**SSM** : Superficial Spreading Melanoma (mélanome à développement superficiel}  
**TIL** : Tumor Infiltrating Lymphocytes  
**TNF** : tumor necrosis factor  
**UTCG** : Unité de Thérapie Cellulaire et Génique

**UV** : ultraviolet

**VDS** : vindésine

## INTRODUCTION

Naguère encore considéré comme une tumeur rare et grave, le mélanome malin cutané voit sa fréquence augmenter de façon préoccupante dans la plupart des pays et si les formes avancées du mélanome restent résistantes aux traitements, la preuve est maintenant faite que le traitement du mélanome à un stade précoce, localisé voire même pré-invasif, donne des taux de survie à cinq ans supérieurs à 90%, faisant ainsi du mélanome une tumeur curable.

Les causes du mélanome et de l'augmentation de sa fréquence ne sont pas clairement connues. Et, si les épidémiologistes sont convaincus depuis les années 1983-1985 que l'exposition au soleil, ou du moins certaines formes d'exposition, sont un facteur de risque important dans la genèse des mélanomes, il n'en va pas de même pour tous les cliniciens. Effectivement, un certain nombre de données sont contradictoires : si le développement des mélanomes est lié à l'exposition au soleil, pourquoi la distribution géographique de ces cancers ne correspond-t-elle pas exactement à celle du flux d'ultraviolets à la surface terrestre? Pourquoi n'apparaissent-ils pas en majorité ou sélectivement sur les parties du corps découvertes et les plus fréquemment exposées aux coups de soleil, comme les épaules par exemple? Il est assez vraisemblable que l'apparition des mélanomes, comme celle de tous les autres cancers, résulte de causes multiples. Si certaines causes pouvaient être identifiées, et si les risques individuels pouvaient être précisés, une politique de prévention permettrait de parvenir à une réduction de la mortalité due au mélanome et d'enrayer l'augmentation de sa fréquence. [INSERM. 1990]

Nous verrons dans un premier temps ce qu'est le mélanome, puis quels sont les facteurs épidémiologiques qui peuvent être retenus dans sa genèse.

Quel en est le dépistage et comment se fait le diagnostic ?

Nous verrons ensuite quels sont les risques, et pour qui ? Existe-t-il d'autres facteurs individuels intervenant dans l'apparition des mélanomes et qui pourraient permettre l'identification de groupes d'individus à risque plus élevé ?

Et quelle prévention du mélanome peut-on proposer ?

Dans un second temps nous verrons quels sont les traitements proposés et enfin, nous nous arrêterons plus précisément sur le rôle de l'immunothérapie dans le traitement du mélanome, qui engendre de nombreux espoirs.



# **1. LE MELANOME**

## **1.1. Généralités et définitions**

Les cancers de la peau se divisent en deux catégories principales : les non-mélanomes et les mélanomes malins.

### **1.1.1. Les non-mélanomes**

Le carcinome baso-cellulaire et le carcinome épidermoïde sont les deux formes les plus courantes de cancer de la peau.

#### *1.1.1.1. Les carcinomes baso-cellulaires*

Ce sont les plus fréquents. Son nom tient au fait qu'il se développe au niveau le plus profond de l'épiderme.

Leur incidence est de 80 nouveaux cas pour 100 000 habitants et par an. Il touche autant les femmes que les hommes, le plus souvent après 50 ans, essentiellement sur les zones qui ont pris des coups de soleil en particulier le visage. Les personnes à peau claire, qui se sont beaucoup exposées pendant leur enfance, sont particulièrement à risque.

Les carcinomes baso-cellulaires se manifestent par une petite surélévation de la peau, en général rouge ou translucide (les spécialistes parlent de perle) qui s'étend progressivement et qui peut s'ulcérer, saigner un peu et devenir croûteuse.

Ces cancers ont une évolution purement locale, ils ne font jamais de métastases à distance. Mais s'ils sont trop longtemps négligés, ils peuvent devenir très étendus.

Le traitement est chirurgical : il consiste à faire une exérèse de la zone malade, avec une marge de sécurité de quelques millimètres. L'examen sous microscope permet ensuite de vérifier que la totalité de la tumeur a bien été retirée. Plus l'intervention a lieu rapidement, plus les suites sont simples.

Les patients qui ne peuvent être opérés (tumeur trop grande ou contre-indications à la chirurgie) sont traités par radiothérapie.

Plus de 95 % des patients sont guéris définitivement, les autres rechutent et doivent être à nouveau opérés. [GUILLOT B. Les cancers cutanés]

#### *1.1.1.2. Les carcinomes épidermoïdes*

Ils étaient appelés auparavant carcinomes spino-cellulaires et ont une incidence de 20 cas pour 100 000 habitants et par an. Ils surviennent en général après 60 ou 70 ans. Ils sont liés de manière très linéaire à la quantité de soleil prise tout au long de la vie. Les personnes à peau claire et ayant eu des activités professionnelles d'extérieur sont donc particulièrement touchées.

Ils se présentent sous la forme d'une petite plaie qui ne cicatrise pas ou d'une croûte chronique qui s'épaissit. Ils peuvent se développer sur les parties exposées au soleil, notamment à partir d'une lésion précancéreuse appelée la kératose solaire. C'est une plaque de taille variable, rosée ou brunâtre, légèrement rugueuse au toucher et squameuse. Mais ils peuvent aussi survenir sur des lésions cutanées préexistantes, en particulier des cicatrices de brûlures, de traitements par radiothérapie ou des ulcérations chroniques (comme des ulcères de jambes qui ne se referment pas pendant des années).

A la différence des précédents, ils peuvent disséminer. Les métastases apparaissent essentiellement au niveau des ganglions lymphatiques de la zone de drainage de la tumeur, mais elles peuvent éventuellement toucher d'autres organes, notamment les poumons. Pour les carcinomes épidermoïdes cutanés purs, le risque de métastases est de l'ordre de 2 à 5 %. Mais il atteint 20 % pour ceux des muqueuses, en particulier des lèvres.

Pour le traitement, la chirurgie est toujours employée en première intention, mais avec des marges de sécurité plus importantes que pour le carcinome baso-cellulaire. Si la chirurgie est impossible, c'est la radiothérapie qui est utilisée.

Plus de 90 % des patients souffrant de carcinomes épidermoïdes cutanés sont définitivement guéris. Les formes touchant les muqueuses sont plus graves, car elles métastasent plus vite. [GUILLOT B. Les cancers cutanés]

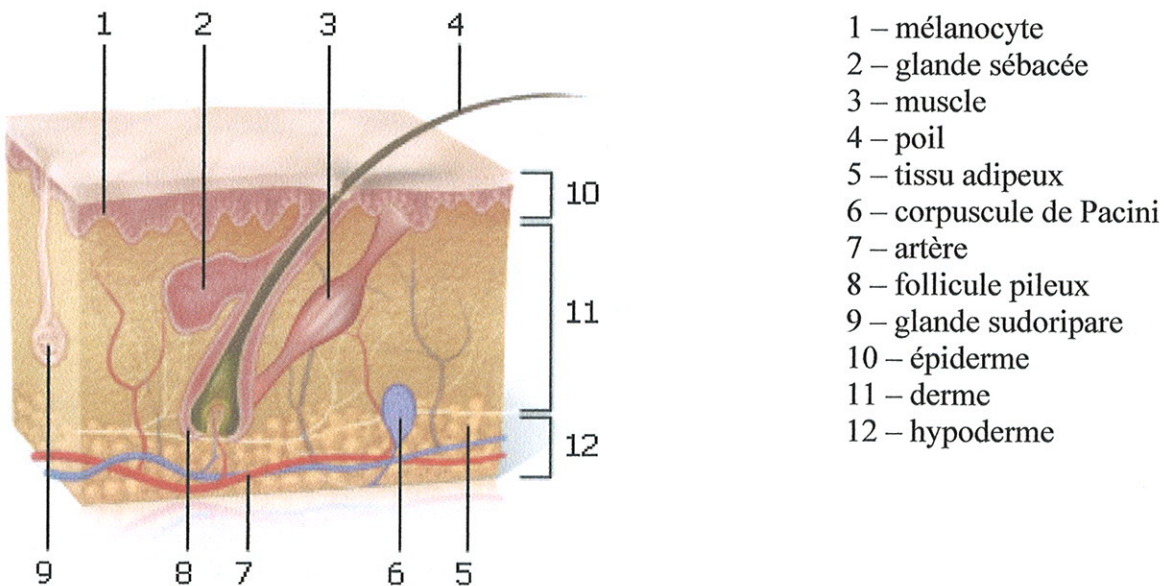
### 1.1.2. Les mélanomes

Nom issu du grec « *mélas* » qui signifie noir et de « *oma* » qui veut dire tumeur. Le nom mélanome est donné aux tumeurs malignes (mélanome malin) apparaissant le plus souvent sur la peau et les muqueuses (couches de cellules protectrices des organes creux en contact avec extérieur). Les mélanomes sont sans doute liés à une exposition exagérée au soleil et à un facteur héréditaire.

Ce type de tumeur est plus fréquemment rencontré chez les blancs, et sa fréquence semble en constante augmentation. Il apparaît plus fréquemment chez les sujets à peau claire et aux yeux bleus que dans les autres ethnies. [Vulgaris-médical]

Le mélanome est une tumeur maligne qui se développe à partir de cellules de la peau appelées des mélanocytes (voir schéma 1 ci-dessous). Ce n'est ni un carcinome (tumeur épithéliale maligne), ni un sarcome (tumeur conjonctive maligne) qui sont des cancers se développant à partir d'autres types de cellules.

Schéma 1 : structure de la peau

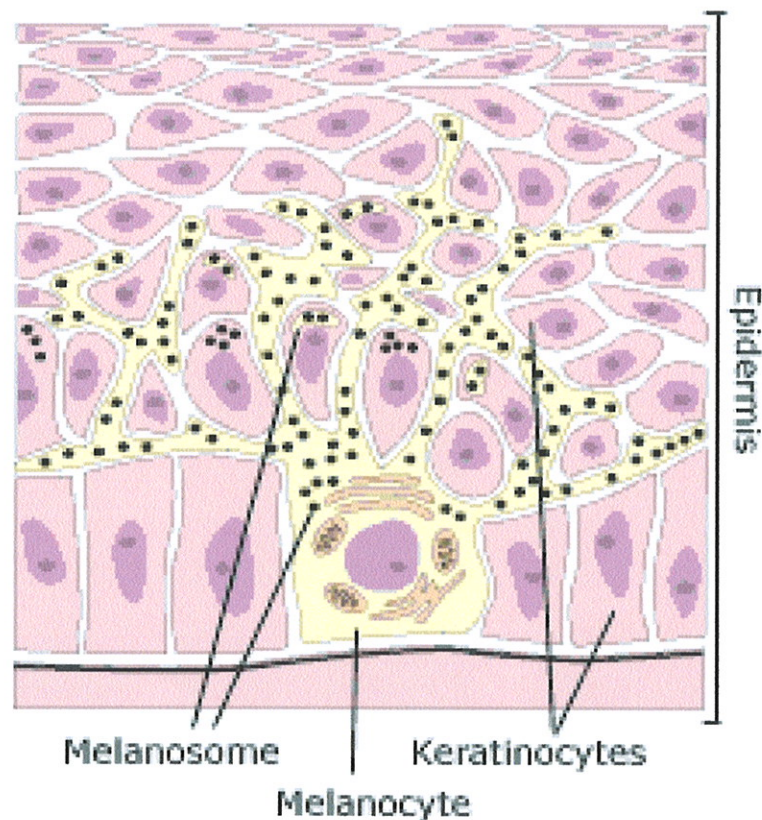


[National skin care institute.]



Les mélanocytes sont des cellules d'origine neuro-ectodermique que l'on trouve au niveau de l'épiderme (voir schéma 2) mais aussi dans d'autres localisations anatomiques comme l'uvée de l'œil ou les méninges. Leur fonction principale est de produire du pigment mélanocytaire. Il en découle que le mélanome peut se développer à partir de n'importe quelle zone comportant des mélanocytes, cependant près de 90 % des tumeurs développées à partir des mélanocytes sont des tumeurs cutanées.

Schéma 2 : structure d'un mélanocyte



[HHMI. Biologique structure]

Le mélanome est la plus grave des tumeurs cutanées notamment en raison de son pouvoir métastasant. Le terme « mélanome » désigne toujours une tumeur maligne. Il s'oppose en cela au terme « nævus », qui est une tumeur mélanocytaire bénigne (acquise ou congénitale). Cependant, le mélanome peut se développer à partir d'une lésion bénigne préexistante. Pour cette raison, les personnes qui ont des nævi doivent être tout particulièrement protégées et la surveillance par un médecin des « grains de beauté » est indispensable. [Prévention des cancers cutanés. 2003]

Le terme de naevus désigne toute hyperplasie des mélanocytes, circonscrite et bénigne dans la peau. Ces tumeurs mélanocytaires sont à distinguer des mélanoses circonscrites qui sont

de simples pigmentations liées à un hyperfonctionnement des mélanocytes, comme des taches café au lait et les éphélides du sujet roux et des tumeurs épithéliales non mélanocytaires pigmentées bénignes (kératoses séborrhéiques) ou malignes (carcinomes baso-cellaires) [CRICKX B. Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques.]

Il arrive que l'on distingue le mélanome malin en :

- ✓ mélanome superficiel extensif qui a l'aspect d'une tache polychrome dont les contours et la surface sont irréguliers et qui correspond à la phase de développement horizontal du mélanome malin.
- ✓ mélanome nodulaire caractérisé cliniquement par une tumeur mélanique saillante et histologiquement par une prolifération bien circonscrite qui envahit d'emblée le derme. [Caducee.net.]

Le mélanome résulte donc d'une altération génétique d'un mélanocyte, qui entraîne aussitôt une multiplication anarchique de la cellule. Il démarre souvent d'un grain de beauté qui s'étend en noircissant. La tumeur peut émerger à n'importe quel endroit du corps dans le dos, sur les jambes, les fesses, ou sur le cuir chevelu, et à tout âge à partir de 20 ans, contrairement aux carcinomes apparaissant surtout après 40 ans avec pour zone sensible le visage

Dans un premier temps, la lésion s'étend à la surface de la peau. Elle se propage ensuite en profondeur jusqu'au derme. Et si l'invasion se poursuit, elle peut dans certains cas aboutir à la formation de métastases au niveau des ganglions lymphatiques, ou des organes internes (poumons, os, foie, cerveau). Le processus de cancérisation peut s'étendre sur une période variant de quelques semaines à quelques années. Si l'évolution capricieuse de la tumeur est une des grandes originalités des mélanomes, on ignore encore l'origine de ces différences pour lesquelles on ne dispose d'aucun marqueur prédictif. [Medisite]

Son siège initial est la peau dans l'immense majorité des cas, on notera toutefois qu'il existe des mélanomes de l'œil (mélanome choroïdien), des muqueuses (bouche, canal anal, vagin), et plus rarement encore des organes internes.

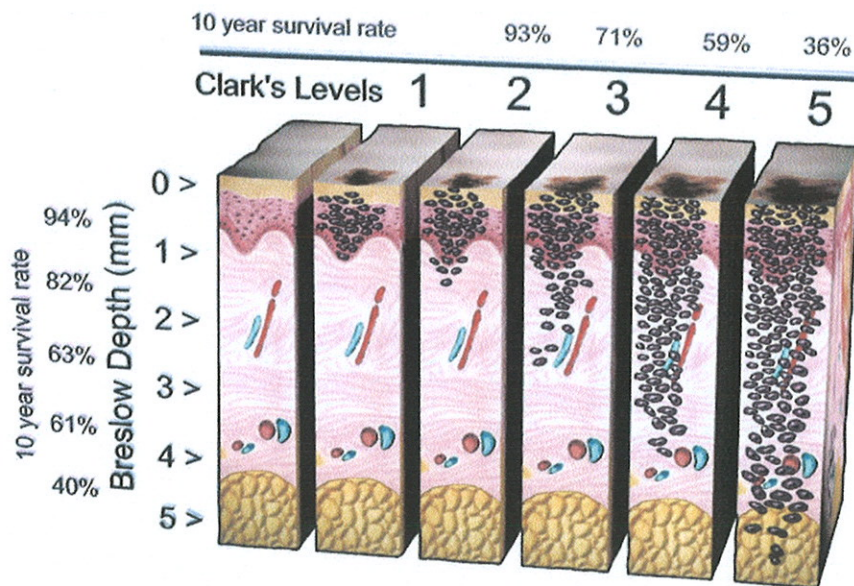
Le mélanome peut survenir sur un naevus (grain de beauté) pré-existant ou de novo en peau auparavant indemne (cela dans près des 3/4 des cas). Il se manifeste d'abord comme une simple

tache pigmentée. La brûlure solaire en particulier dans l'enfance et les antécédents familiaux en sont les principaux facteurs de risque.

Des recherches publiées pour la première fois en 2004 (Whitehead Institute for Biomedical Research) ont indiqué que les capacités de métastases exceptionnelles du mélanome étaient dues à la réactivation lors de la cancérisation d'un gène nommé "slug". Il s'agit du gène qui permet la migration dans l'embryon des cellules issues de la crête neurale (dont les mélanocytes).

Le pronostic est déterminé par l'épaisseur de la tumeur initiale (indice de Breslow) (voir schéma 3) qui est exprimée en millimètres, mesurée depuis le point le plus superficiel au point le plus profond de la tumeur, complétée par l'indice de Clark qui va de 1 à 5 suivant la couche de la peau la plus profondément atteinte par la tumeur, et par le résultat du bilan d'extension (recherche de métastases). Au stade initial d'extension superficielle, le pronostic approche les 100 % de survie à 10 ans.

Schéma 3 : indice de Breslow et indice de Clark



2001 Image by Med-Art ~ <http://www.med-ars.it>

[Med Art Studio.]

Le traitement curatif est variable selon les stades évolutifs mais commence le plus souvent par l'exérèse totale de la lésion initiale. Divers protocoles de chimiothérapie ou d'immunothérapie peuvent être proposés pour les stades avancés.



La prévention repose sur la protection solaire (en particulier des enfants) et sur la consultation d'un dermatologue en cas de modification d'un grain de beauté ou d'apparition d'une lésion cutanée noire. Ces règles sont d'autant plus importantes que l'on a des antécédents familiaux de mélanome.

[Wikipedia.]

## **1.2. Epidémiologie**

### **1.2.1. Le mélanome, un cancer cutané de plus en plus fréquent**

Autrefois considéré comme une tumeur rare, le mélanome voit sa fréquence augmenter dans toutes les populations à peau claire, en particulier dans les tranches d'âge 30-50 ans. C'est une des tumeurs dont la fréquence augmente le plus ; à l'exception du cancer du poumon chez la femme, le taux d'augmentation de l'incidence du mélanome dépasse ceux de toutes les autres tumeurs.

[FERVERS B. 1998]

#### *1.2.1.1. En France*

7 231 nouveaux cas de mélanomes ont été diagnostiqués en 2 000, dont 58% chez les femmes. Le mélanome représente 2,6 % des cancers incidents. Il se situe au 13<sup>ème</sup> rang des cancers chez l'homme, au 7<sup>ème</sup> rang pour les femmes. En 2000, 1 364 décès lui sont imputables (704 hommes et 660 femmes), ce qui représente 0.9 % des décès par cancer.

Pour l'année 2000, l'âge moyen de survenue du mélanome est de 58 ans chez l'homme et 56 ans chez la femme. Le taux d'incidence continue d'augmenter avec l'âge pour atteindre un maximum à 90 ans ; la mortalité reste également croissante à des âges élevés. Le mélanome peut également apparaître chez des sujets jeunes.

Le mélanome est l'un des cancers dont l'incidence a augmenté au cours des deux dernières décennies : elle a doublé en dix ans. Ainsi, en France, le taux annuel moyen d'évolution de l'incidence entre 1978 et 2000 est de + 5,9 % chez l'homme et + 4,33 % chez la femme. La mortalité augmente régulièrement (mais à un moindre degré) durant cette période, et pour les deux sexes.

Tableau I : Nombre annuel de nouveaux cas de mélanomes en France - (entre parenthèses : nombre annuel de décès).

	1980	1985	1990	1995	2000
<b>Hommes</b>	777 (318)	1092 (389)	1543 (480)	2199 (588)	3066 (704)
<b>Femmes</b>	1476 (348)	1859 (407)	2415 (484)	3184 (571)	4165 (660)

Un homme né en 1953 a 10 fois plus de risque d'être atteint d'un mélanome cutané qu'un homme né en 1913. Une évolution analogue, mais à un moindre degré, est observée chez les femmes, le risque étant multiplié par 6. [Prévention des cancers cutanés. 2003]

### *1.2.1.2. Dans le monde*

En Europe, on observe un gradient nord-sud, avec une incidence plus élevée dans les zones où vit une population à la peau claire. Comme en France, l'incidence augmente plus vite que la mortalité. L'incidence du mélanome, voisine de 10 pour 100 000 habitants, reste cependant loin derrière les records observés en Australie (25 à 35 cas pour 100 000 habitants chaque année) ou dans les populations blanches d'Hawaï (20 cas annuels pour 100 000 habitants). Dans le monde, 2 à 3 millions de cancers cutanés, et au moins 132 000 mélanomes sont diagnostiqués chaque année, avec une forte augmentation de ces cancers depuis les années 70 (données OMS). [Prévention des cancers cutanés. 2003]

### **1.2.2. Incidence et mortalité**

L'incidence du mélanome en 1995 peut être estimée à partir des données pour la période de sept registres départementaux, couvrant une population de 4,5 millions d'habitants [IARC. 1992]. En prenant en compte le poids démographique de chacun des départements, on peut calculer une incidence moyenne de 5,2 pour 100 000 pour l'année 1985. Quatre de ces registres ont rapporté des données d'incidence pour 1980, ce qui donne des taux ajustés sur la population de 3,9 et 5,5 pour 100 000, pour 1980 et 1985 respectivement, soit une augmentation annuelle de 7 %. En appliquant ce taux d'augmentation aux données de la période 1983-1987, on pourrait extrapoler l'incidence brute du mélanome en France en 1995 autour de 10 pour 100 000 [DORE J-F. 1997]. Cependant, les dernières estimations faites à partir des sept registres départementaux semblent donner des taux légèrement inférieurs : 6,4 et 8 pour 100 000 habitants par an pour les hommes et les femmes

respectivement. [MENEGOZ F.1997]

Cette augmentation d'incidence se manifeste dans les deux sexes à peu près partout dans le monde, même dans les pays comme le Japon où les taux d'incidence sont faibles. Les plus forts taux d'augmentation annuelle sont de 6 % dans les pays nordiques, de 7 % en Nouvelle Zélande et même de 11 % chez les juifs d'Israël. [BOYLE P. 1995] Au Canada, de 1969 à 1995, l'incidence du mélanome a augmenté de 3,1 à 12,2 pour 100 000 chez les hommes et de 4,7 à 9,3 pour 100000 chez les femmes. Aux États-Unis, l'incidence du mélanome dans les populations caucasiennes varie actuellement de 10 à 25 pour 100 000, et ces taux augmentent de 20 à 40 % tous les cinq ans; les individus nés en 1940 ont ainsi un risque d'être atteints d'un mélanome de 2 à 3 % chez les hommes et de 1 à 2 % chez les femmes. [National cancer institut of Canada. 1995]

Plusieurs études ont clairement montré que l'augmentation d'incidence se manifeste de façon différenciée en fonction de la localisation anatomique des mélanomes. Cette augmentation est plus marquée pour les mélanomes du tronc chez les hommes et des membres chez les femmes [THORN M. 1990]. Dans le Connecticut, les mélanomes des membres supérieurs ont augmenté dans les deux sexes, mais pas ceux des mains. [DUBROWN R. 1991]

Même s'il est probable que le diagnostic de mélanome soit recueilli plus précisément, l'augmentation d'incidence du mélanome dans les populations caucasiennes est réelle et ne résulte pas de variations dans les critères de diagnostic, comme le montre d'ailleurs l'augmentation de la mortalité par mélanome.

Dans la plupart des pays, et notamment en Europe dans les pays nordiques, mais apparemment pas en France, l'incidence du mélanome augmente plus vite que la mortalité due au mélanome. [FERVERS B. 1998]

L'incidence double environ tous les 10 ans dans les pays à population essentiellement blanche.

En France, et dans la plupart des pays d'Europe, on estime l'incidence à 5 à 10 nouveaux cas/100.000 habitants et par an.

De grandes différences s'observent en fonction de la latitude (soleil) et des caractéristiques ethniques des populations. Cette incidence atteint des sommets (40 nouveaux cas/ 100.000 habitants

et par an) chez les blancs en Australie, alors qu'elle est très faible dans les pays où les sujets sont noirs ou jaunes.

C'est une tumeur qui touche tous les âges, en dehors de l'enfant chez qui le mélanome est exceptionnel.

La mortalité (1.2 à 1.5/ 100.000 en France, autour de 5 en Australie) tend à augmenter moins que l'incidence, ce qui peut être attribué au diagnostic plus précoce.

### **1.2.3. Le rôle de l'environnement : l'exposition solaire**

Le soleil est le seul facteur d'environnement impliqué dans l'épidémiologie du mélanome. De nombreuses études épidémiologiques descriptives et cas-témoins attribuent le rôle majeur aux expositions intermittentes et à celles reçues dans l'enfance (voir tableau II page suivante)



Tableau II : Influence de l'exposition solaire sur l'incidence du mélanome

	<b>Arguments en faveur du rôle joué par le soleil</b>	<b>Arguments en faveur du rôle joué par les expositions intermittentes, plus que par des expositions régulières ou cumulatives</b>	<b>Arguments en faveur du rôle joué particulièrement par les expositions dans l'enfance</b>
<b>Arguments géographiques (irradiation ambiante)</b>	L'incidence augmente quand la latitude baisse.		
<b>Arguments phénotypiques (origine ethnique, capacité à bronzer)</b>	Risque plus élevé chez les sujets à peau claire.		
<b>Arguments anatomiques</b>	Risque plus élevé sur les régions du corps exposées au soleil que non exposées.	Risque plus élevé sur les zones exposées occasionnellement qu'en permanence.	
<b>Arguments chronologiques (âge)</b>		L'incidence n'augmente pas avec l'âge.	Risque plus élevé chez les sujets ayant émigré tôt en pays très ensoleillé.
<b>Arguments sociologiques (mode de vie)</b>	Risque lié aux expositions en cabine de bronzage.	Risque -non lié aux expositions solaires professionnelles -lié aux expositions de loisirs - lié à la fréquence des coups de soleil.	Risque lié aux antécédents de coups de soleil pendant l'enfance.

[Faculté de Médecine-U.L.P.]

Il y a cependant des exceptions qui montrent que tous les mélanomes ne répondent pas aux mêmes règles épidémiologiques.

Les mélanomes du sujet âgé, survenant en fin de vie sur les zones exposées en permanence (mélanome de Dubreuilh), sont à l'évidence liés aux expositions chroniques cumulatives, les mélanomes des paumes et des plantes ne sont pas directement liés aux expositions solaires.

L'information des populations quant au risque de l'exposition solaire est indispensable dans un but de prévention primaire du mélanome. Cependant il paraît long et difficile de changer les comportements sociologiques.

#### **1.2.4. La prédisposition familiale, les facteurs génétiques**

Ils sont au moins aussi importants que le soleil.

Environ 10 % des mélanomes surviennent dans un contexte de mélanome familial, défini comme au moins 2 mélanomes sur 3 générations.

Sont génétiquement transmises :

- la sensibilité au soleil qui s'exprime par le phototype. Les sujets à peau claire à cheveux blonds et surtout roux, et les sujets qui ont des éphélides sont les plus sensibles au soleil.
- la capacité à générer des naevi qui se traduit par le phénotype naevique, c'est-à-dire le nombre, la taille et l'aspect des naevi. L'expression maximum est le "syndrome du naevus atypique" défini par la présence en grand nombre de naevi ressemblant cliniquement à des mélanomes. [Faculté de Médecine-U.L.P.]

#### **1.2.5. Les marqueurs de risque de mélanome**

Ils découlent des facteurs épidémiologiques et sont :

- les antécédents familiaux de mélanome.
- les antécédents personnels de mélanome (les mêmes causes produisent les mêmes effets).
- la couleur claire de la peau et des cheveux et en particulier le marqueur roux avec des éphélides, cheveux roux, blond vénitien ou auburn.
- un nombre élevé de naevi : le risque augmente avec le nombre des naevi et le "Syndrome du naevus atypique" représente l'extrême du phénotype naevique à risque
- des antécédents d'expositions solaires intenses au cours des loisirs, avec coups de soleil.

Les sujets à risque doivent être informés et les sujets à très haut risque, à savoir les sujets qui ont déjà eu un mélanome, ou ceux qui ont un syndrome du naevus atypique et des antécédents de mélanome, doivent avoir un suivi médicalisé spécifique.

[Faculté de Médecine-U.L.P.]

### **1.2.6. Les précurseurs**

En l'absence de méthode satisfaisante pour apprécier la fréquence des mélanomes sur naevus, on admet que la plupart des mélanomes naissent de novo, hors de tout précurseur identifiable et occasionnellement d'un naevus.

Le risque de transformation maligne des petits naevi « communs » est quasi nul. Les naevi communs apparaissent et croissent pendant les 30 premières années de la vie et représentent l'immense majorité des « grains de beauté » de la surface cutanée. A l'âge adulte un sujet à peau claire en possède habituellement jusqu'à plusieurs dizaines, les plus petits étant désignés du terme de lentigos.

Seuls les grands naevi congénitaux ou d'apparition précoce dans la vie, ont un risque de transformation relativement élevé. Cependant ils sont exceptionnels et n'expliquent donc la survenue que de très peu de mélanomes.

Dans un but de prévention, il n'y a donc aucun intérêt à faire l'exérèse systématique préventive des naevi communs. Seule l'exérèse préventive précoce des grands naevi congénitaux ou d'apparition précoce est souhaitable.

[Faculté de Médecine-U.L.P.]

## **1.3. Dépistage – Diagnostic**

### **1.3.1. Bilan initial**

Lors du dépistage, il est nécessaire de connaître différents éléments qui constitueront le bilan initial :

- Recherche d'antécédents personnels, familiaux de mélanomes.
- Auto surveillance de la peau, des chaînes ganglionnaires.

- Examen clinique exhaustif : revêtement cutané, cuir chevelu, organes génitaux externes, aires ganglionnaires...
- Education à la photo protection, à l'auto surveillance.
- Pas d'examen complémentaire systématique, uniquement si point d'appel clinique

Dans le cas de formes familiales (5 à 10 % des cas) : le bilan comporte l'examen des collatéraux du 1er degré. Les sujets à risque sont ceux qui présentent :

- des nævi congénitaux de grande taille
- de nombreux nævi (> à 50), nævi atypiques
- un phototype clair (I et II)
- des antécédents de coups de soleil sévères dès l'enfance, une notion de photothérapie, une exposition aux UV artificiels

[Oncolor réseau de santé.]

### **1.3.2. Examen histologique de la lésion primitive**

Il s'agit d'un examen extemporané non recommandé.

Des renseignements cliniques pour cet examen histologique sont indispensables : le siège de la lésion, le type de lésion, le sexe et l'âge du sujet.

#### **1.3.2.1. Critères indispensables**

Ce sont :

- la nature mélanocytaire, malignité
- l'épaisseur en mm : Breslow
- l'ulcération (présente ou absente)
- le niveau d'invasion (Clark)
- l'état des marges d'exérèse
- les signes de régression

### *1.3.2.2. Critères facultatifs*

Ce sont :

- le type histologique
- la présence de nævus préexistant
- les embolies vasculaires
- la phase de croissance (horizontale, verticale)
- le type cellulaire
- l'activité mitotique

[Oncolor réseau de santé.]

### **1.3.3. Diagnostic positif**

Le diagnostic du mélanome est anatomo-clinique et l'interprétation anatomopathologique est souveraine dans l'affirmation du diagnostic, la prise de décision thérapeutique et l'évaluation du pronostic.

#### *1.3.3.1. Diagnostic clinique*

Il repose sur l'analyse morphologique d'une lésion cutanée habituellement pigmentée et sur l'histoire de cette lésion rapportée par le malade, selon les règles de l'ABCDAire.

Un mélanome se présente habituellement sous la forme d'une lésion asymétrique (A), à bords (B) irréguliers. Les bords nettement délimités par rapport à la peau ambiante sont souvent encochés ou polycycliques ou se prolongent en coulées d'encre accentuant l'asymétrie de la lésion. La couleur (C) est inhomogène avec des nuances variables dans les teintes du brun au noir, mais aussi des zones décolorées blanches ou inflammatoires rouges, ou cicatricielles bleutées.

L'évolutivité, documentée par l'interrogatoire, se traduit par un diamètre (D) de la lésion supérieur à 6 mm ou l'augmentation de ce diamètre et par la notion d'évolution ou extension (E) permanente de la lésion, changeant non seulement de taille, mais aussi de forme de couleur et de relief. Ce critère E peut quelquefois être documenté par des photographies comparatives.

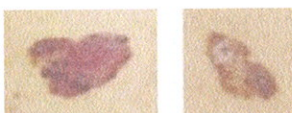
Le mélanome peut d'abord prendre l'aspect d'une nouvelle tache sur la peau, brune ou noire, plate, semblable à une tache de rousseur. On peut aussi voir changer la forme ou la couleur d'une tache ou d'un grain de beauté existants. Les mélanomes tendent à être plutôt foncés (bruns ou noirs) bien qu'il arrive de voir plusieurs couleurs dans un même mélanome, même du rouge et du bleu. Comme ces tumeurs croissent, il faut surveiller de près les taches qui grandissent.

La clé, c'est d'être attentif aux changements.

L'ABCD du mélanome malin permet d'en faire la détection précoce.

#### A. **Asymétrie**

Le terme asymétrie signifie que la forme du mélanome est différente d'un côté à l'autre.



#### B. **Bord**

Le contour, ou bord visible, du mélanome malin est irrégulier, présente de petites indentations et est mal défini.



#### C. **Couleur**

Le mélanome malin peut avoir une coloration variant du brun au noir, et présenter des taches rouges, grises ou blanches.



#### D. **Diamètre**

L'augmentation du diamètre ou la croissance en taille est fréquente dans le mélanome malin.



[Association canadienne de dermatologie.]

La microscopie de surface ou dermatoscopie permet de préciser les caractères morphologiques des bords (B) et des nuances de couleur (C) mais son application au diagnostic positif et différentiel du mélanome nécessite une formation médicale spécifique.

Toute lésion suspecte de mélanome doit être excisée en vue d'un examen histopathologique. La biopsie-exérèse doit être complète, emportant la tumeur dans son entier et ses berges, et bien orientée. Une simple biopsie n'est pas condamnable de principe devant une lésion pigmentée suspecte mais de grande taille dont l'exérèse totale exposerait à de grands délabrements.

[Faculté de Médecine-U.L.P.]

L'anatomopathologie du mélanome nécessite l'élaboration d'une fiche technique pour un prélèvement anatomopathologique et son diagnostic

Les renseignements cliniques à joindre au prélèvement pour l'examen anatomopathologique sont :

○ Âge du patient

Il s'agit d'un renseignement primordial : les mélanomes pré-pubertaires existent mais ce diagnostic rare requiert des critères histologiques formels et souvent une relecture par des experts.

Il y a d'importants risques de faux positif (plus de 50 %) chez les enfants ou adolescents :

- naevus de Spitz et apparentés,
- naevi congénitaux des nouveau-nés (faux aspects de SSM),
- naevus composites et nodules de prolifération des naevi congénitaux,
- naevi traumatisés, naevi bleus cellulaires particuliers,
- entités rares et mal connues (exemple : deep penetrating naevus et lésions apparentées).

○ Site lésionnel

Il donne une orientation diagnostique :

- visage du sujet âgé (mélanose de Dubreuilh et mélanome sur mélanose de Dubreuilh),
- muqueuse, paume, plantes (ALM ou mélanome acro-



lentigineux),

- jambe (femme), tronc (homme) (SSM ou mélanome à développement superficiel).

- Sexe du patient

Il oriente le diagnostic tout comme le site.

[FERVERS B. 1998]

### *1.3.3.2. Diagnostic histologique*

L'histogenèse des mélanomes suit la théorie biphasique, qui postule que les mélanomes évoluent dans une première phase « horizontalement » en nappe, au dessus de la membrane basale (phase intra épidermique) puis dans le derme superficiel (phase micro invasive), et dans une deuxième phase « verticalement » pénétrant profondément le derme (phase invasive). Le mélanome a donc en règle :

- une composante intra épidermique faite de mélanocytes qui constituent une nappe (mélanomes lentigineux) ou des thèques (amas plus ou moins globulaires de mélanocytes) irrégulières le long de la basale, avec souvent un envahissement des couches superficielles de l'épiderme ;
- et une composante dermique invasive associée à une inflammation.

L'examen histologique permet d'affirmer la nature mélanocytaire de la tumeur : c'est en règle évident, car les mélanocytes tumoraux produisent du pigment mélanique et la formation de thèques est évocatrice. La mise en évidence du pigment mélanique, l'utilisation de marqueurs phénotypiques (protéine S100, anticorps monoclonal HMB45) peuvent être utiles dans les mélanomes peu différenciés.

Il permet ensuite d'affirmer la malignité de la tumeur, ce qui pose parfois des problèmes dans les tumeurs débutantes intra épidermiques ou dans certaines formes de naevus (naevus de Spitz, naevus de Clark).

Il permet enfin d'évaluer le degré d'invasion de la tumeur en profondeur et de mesurer son épaisseur (indice de Breslow) qui est le principal facteur pronostique.

Le risque métastatique est nul en phase intra épidermique, très faible en phase micro invasive, très élevé en phase invasive et ce d'autant plus que l'invasion est profonde.  
[Faculté de Médecine-U.L.P.]

### *1.3.3.3. Classification anatomo-clinique*

La classification anatomoclinique très utilisée tente de résumer l'infinité des profils évolutifs du mélanome à 6 grandes catégories :

- mélanome superficiel extensif, (60 à 70 % des cas) d'évolution initialement horizontale, puis assez rapidement verticale ;
- mélanome nodulaire (10 à 20 % des cas) d'évolution très rapidement verticale ;
- mélanomes lentigineux qui ont une évolution horizontale pendant des mois et années ;
- mélanome acral (2 à 10 % des cas) des paumes, plantes et ongles ;
- mélanome de Dubreuilh (5 à 10 % des cas) des zones cutanées atrophiques dégradées par des expositions solaires régulières pendant des décennies (visage du sujet âgé) ;
- mélanomes des muqueuses.

Plus la phase horizontale est longue, plus on a de temps pour faire le diagnostic avant l'invasion verticale.

Il est donc habituel de trouver les mélanomes nodulaires à un stade invasif et les mélanomes de Dubreuilh à un stade intra épidermique. Cependant à invasion tumorale identique toutes ces formes anatomocliniques ont le même pronostic.

[Faculté de Médecine-U.L.P.]

Les critères qui permettent de réaliser cette classification sont :

- Le niveau d'envahissement tumoral et formes histopathologiques
  - Niveau I : les mélanocytes malins sont cantonnés à l'épiderme. Il faut impérativement vérifier qu'il n'y a pas d'aspect régressif dans le derme papillaire.

- Niveau II : invasion débutante du derme papillaire, sans comblement ni présence de mélanocytes à l'interface entre le derme papillaire et le derme réticulaire. Les mélanocytes peuvent, en revanche, accompagner les annexes dans leur trajet profond. Si la lésion est polypoïde, il faut la surclasser en niveau III, même si les mélanocytes n'atteignent pas le derme réticulaire.
  - Niveau III : le derme papillaire est comblé ou des mélanocytes malins sont présents au contact du derme réticulaire qui ne doit pas être infiltré.
  - Niveau IV : le derme réticulaire est infiltré.
  - Niveau V : le tissu adipeux hypodermique est infiltré.
- Mesures de l'épaisseur selon la méthode de Breslow
- Sur coupe histologique standard.
  - Au micromètre oculaire (étalonné pour chaque microscope et chaque objectif).
  - Mesure en millimètre (ne pas oublier de multiplier le nombre de divisions de la réglette de l'oculaire micrométrique par le coefficient multiplicateur de l'objectif correspondant, donné par l'étalonnage).
  - Mesure de l'épaisseur maximum. Donc, mesurer la zone la plus épaisse et non la zone la plus invasive (les deux ne coïncident pas toujours).
  - Mesure depuis la couche granuleuse la plus haut située de l'épiderme (ou depuis le fond de l'ulcération si la zone la plus épaisse est ulcérée, sans reconstruire fictivement la zone manquante) jusqu'à la cellule maligne la plus éloignée en profondeur (emboles exclus mais les îlots tumoraux séparés du corps principal de la tumeur en profondeur compris). Mesurer verticalement par rapport à la surface épidermique non tumorale. Éviter les coupes tangentielles.

- Ne pas mesurer les expansions tumorales profondes périannexielles.
  - En cas de naevus préexistant, donner les deux mesures (le malin et le bénin) si la partie bénigne est située en profondeur sous la partie maligne.
- Détermination du type histogénétique du mélanome

- SSM (Superficial Spreading Melanoma)

Typiquement, mélanome avec composante mélanocytaire intra-épidermique latérale pagétoïde (ressemblant à une maladie de Paget du mamelon), ce diagnostic est possible quel que soit le site de la lésion (y compris acral, muqueux ou en peau sénile).

Par assimilation, les mélanomes avec composante latérale inclassable (qui ne sont ni typiques d'un mélanome; acro-lentigineux, ni typiques d'un mélanome sur mélanose de Dubreuilh ou HMF-M) sont classés avec les SSM.

La lésion peut comporter un nodule, ne posséder de composante latérale que d'un seul côté ou être entourée par un halo de régression.

- ALM (Acral Lentiginous Melanoma ou mélanome acro-lentigineux)

Il s'agit d'une lésion située en peau glabre (paumes, plantes, région périunguéal) ou en muqueuse (y compris conjonctivale) avec une composante intra-épidermique latérale lentigineuse (cellules isolées le long de la basale).

Le nodule, lorsqu'il existe, est souvent fait de cellules fusiformes. Les aspects desmoplastiques sont fréquents; la régression est possible.

- HMF-M (Hutchinson Melanotic Freckle - Melanoma)

C'est le mélanome sur mélanose de Dubreuilh.

Il existe un contexte de peau sénile et il s'agit d'une lésion du visage (joue, front) et ce diagnostic est discutable ailleurs. Il existe des dommages actiniques majeurs (élastose) et la composante intra-épidermique latérale est lentigineuse.

Le nodule, lorsqu'il existe, est souvent fait de cellules fusiformes. Une régression partielle est fréquente. Il faut rechercher une composante desmoplastique qui va

augmenter l'agressivité de la lésion.

- Mélanose de Dubreuilh

Il s'agit d'une lésion purement intra-épidermique : prolifération mélanocytaire intra-épidermique lentigineuse en peau sénile que certains associent à un mélanome in situ.

Pour ceux qui considèrent la mélanose de Dubreuilh comme une lésion précancéreuse, l'apparition de thèques ou d'aspects pagétoïdes dans l'épiderme témoigne d'une transformation maligne, on parlerait à ce moment là de mélanome de niveau I.

- NM (mélanome nodulaire)

Il s'agit de mélanome sans composante intra-épidermique latérale (ou intéressant moins de trois crêtes épidermiques allongées en coup d'ongle sur les côtés du nodule).

Attention aux aspects de régression autour d'un nodule (HMF-M, SSM, ALM avec nodules).

- Mélanomes inclassables

Mélanomes impossibles à classer dans une des catégories précédentes.

Ces mélanomes sont généralement classés à tort dans les mélanomes nodulaires lorsqu'ils sont exophytiques ou massifs. [FERVERS B. 1998]

#### **1.3.4. Diagnostic différentiel**

Il doit écarter les autres tumeurs noires qui sont considérablement plus fréquentes que le mélanome.

- Les naevi : les naevi « cliniquement atypiques » qui répondent souvent aux critères de mélanomes débutants (A, B, C) et posent un vrai problème car ils sont très fréquents. Ils sont souvent irréguliers, mais le plus souvent se ressemblent entre eux chez un même individu (petits naevi très noirs, grands naevi bruns à formes irrégulières, naevus en “oeuf au plat” etc.)

- Les kératoses séborrhéïques, qui répondent volontiers aux critères B et C, mais dont la surface est mate, quadrillée avec des microkystes.
- Les carcinomes basocellulaires "tatoués", qui sont identifiables sur leur aspect perlé.
- Les histiocytofibromes pigmentés caractéristiques par leur palpation en pastille.
- Les angiomes thrombosés qui peuvent donner le change avec un petit mélanome nodulaire.
- Au moindre doute l'exérèse doit être faite ; il n'est pas raisonnable de reporter la décision.

[Faculté de Médecine-U.L.P.]

### **1.3.5. Critères cliniques et histopathologiques du pronostic**

#### *1.3.5.1. Mélanome au stade de tumeur primaire*

Le diagnostic précoce et l'exérèse correcte sont les clés du pronostic.

Les marqueurs pronostiques sont surtout histologiques.

- Ils sont dominés par l'épaisseur tumorale selon Breslow, qui est la mesure l'épaisseur maximum comprise entre les cellules superficielles de la couche granuleuse épidermique et la base de la tumeur (cellule maligne la plus profonde). L'épaisseur est vraisemblablement une appréciation de la masse de la tumeur. Il existe une corrélation presque linéaire entre épaisseur et mortalité.

- Le niveau d'invasion selon Clark et Mihm est basé sur le concept de franchissement de « barrières anatomiques »: barrière basale qui définit des mélanomes sans risque métastatique (niveau I) et, concept plus discutable, de barrières entre le derme papillaire et le derme réticulaire (niveau III-IV), et entre le derme et l'hypoderme (niveau IV-V).

- L'ulcération (clinique ou histopathologique) a une valeur péjorative.

- Les aspects régressifs, s'ils sont plutôt un signe de bonne immunité, minorent artificiellement l'épaisseur selon Breslow.

- D'autres facteurs comme le sexe masculin, l'âge avancé, certaines topographies seraient des facteurs de mauvais pronostic. Cependant ces facteurs sont bien sûr très étroitement liés au délai de diagnostic et donc à l'épaisseur tumorale.
- Le contrôle histologique du premier ganglion relais dit ganglion sentinelle identifié par méthode scintigraphique et colorimétrique semble être un marqueur pronostique extrêmement fiable. Ce marqueur reste en cours de validation et n'est pas encore introduit dans la routine de prise en charge des malades atteints de mélanome.
- L'étude combinée de l'ensemble des facteurs pronostiques montre globalement que l'épaisseur tumorale selon Breslow est le meilleur indicateur, qui annule le niveau d'invasion, mais que l'ulcération, le sexe, l'âge et la topographie semblent avoir un poids pronostic indépendant.
- L'épaisseur tumorale est habituellement utilisée comme guide de l'extension de l'exérèse chirurgicale. (voir tableau III ci-dessous)

Tableau III : marges chirurgicales conseillées selon l'épaisseur de la tumeur.

<b>Epaisseur selon Breslow</b>	<b>Marges chirurgicales conseillées</b>
< 1 mm	1 cm
> 1mm et < 2 mm	2 cm
> 2 mm	2 à 3 cm

- Certains mélanomes lentigineux (mélanome de Dubreuilh, mélanome acral lentigineux) à contours mal définis méritent une exérèse plus large que ce que leur épaisseur définit.

[Faculté de Médecine-U.L.P.]

#### *1.3.5.2. Mélanome au stade d'atteinte régionale ganglionnaire*

Dès la phase invasive, il y a possibilité de métastase ganglionnaire régionale, d'abord infra-cliniques, ce qui peut durer des mois et des années, puis cliniquement parlantes avec



adénomégalie tumorale. Parfois des métastases in situ apparaissent sur le site tumoral initial, ou des métastases en transit entre la tumeur et le premier site ganglionnaire. Les métastases viscérales surviennent le plus souvent après les tumeurs ganglionnaires régionales et peuvent toucher n'importe quel organe.

Les marqueurs histologiques, comme le nombre de ganglions atteints, les ruptures capsulaires sont les marqueurs péjoratifs.

Le siège au membre est plutôt un marqueur favorable.

L'épaisseur tumorale initiale et la présence d'une ulcération gardent un poids pronostique péjoratif à ce stade.

[Faculté de Médecine-U.L.P.]

#### *1.3.5.3. Mélanome au stade d'atteinte métastatique à distance*

Les patients avec atteinte initiale cutanée ou ganglionnaire sans atteinte viscérale, ou avec un site métastatique viscéral unique y compris cérébral ont en règle générale une survie plus prolongée, tandis que ceux qui développent rapidement de multiples métastases viscérales ont une survie très courte quel que soit le traitement.

[Faculté de Médecine-U.L.P.]

#### **1.3.6. Evolution et surveillance**

Sauf au stade de mélanome in situ (intra épidermique), le malade atteint de mélanome est exposé au risque de récurrence de métastases locales (« en transit ») ou régionales (ganglionnaires) et de métastases viscérales entraînant la mort.

Ces modalités évolutives sont étroitement corrélées à l'indice de Breslow.

Le tableau suivant donne des indications statistiques sur le risque de récurrences et le risque d'évolution létale à 5 et 10 ans. (voir tableau IV)

Hormis le traitement chirurgical de la tumeur primitive et des métastases ganglionnaires, aucun traitement adjuvant n'a d'effet déterminant sur ces risques.

Tableau IV : Risque de récurrence et risque de décès à 5 et 10 ans (à titre indicatif)

	<b>Risque de récurrence</b>	<b>Risque d'être décédé 5 ans plus tard</b>	<b>Risque d'être décédé 10 ans plus tard</b>
<b>Mélanome primitif, après exérèse</b>			
intra épidermique	0 %		
Breslow: 0,20-0,75 mm	<10 %	<5 %	<5 %
Breslow: 0,75-1,5 mm	20 %	10 %	15 %
Breslow: 1,5-4 mm	40 %	30 %	40 %
Breslow: > 4 mm	70 %	40 %	50 %
<b>Mélanome régional, après curage</b>			
1 Adénopathie +	70 %	50 %	>60 %
> 4 Adénopathies +	>80 %	>70 %	>80 %

[Faculté de Médecine-U.L.P.]

Les modalités de surveillance des malades opérés d'un mélanome primitif sont directement fonction de ces risques évolutifs. Elles ont été clairement définies en France par une conférence de consensus. (voir tableau V page suivante)

Tableau V : Modalités de surveillance des patients opérés d'un mélanome primitif.

Mélanome in situ	Surveillance clinique tous les 6 mois pendant 2 ans, puis une fois par an pendant 5 ans + autosurveillance
Mélanome < 1,5 mm	Surveillance clinique tous les 6 mois pendant 10 ans, puis une fois par an toute la vie
Mélanome > 1,5 mm ou si régression, quelle que soit l'épaisseur	Surveillance clinique tous les 3 mois pendant 5 ans, tous les 6 mois pendant les 5 ans suivants, puis une fois par an toute la vie

[Faculté de Médecine-U.L.P.]

### 1.3.7. Le dépistage

Le dépistage précoce est la clé du pronostic

Le dépistage doit être précoce pour être efficace, puisque plus un mélanome est dépisté tard plus il a de risque d'être invasif (phase verticale) et de donner des métastases.

Le diagnostic est l'affaire de tous.

Les médecins doivent savoir examiner tout le tégument de leur patient. Ils doivent être formés au repérage des lésions suspectes.

La population générale doit connaître les signes d'appel. Les campagnes d'éducation du public sont donc utiles.

Les familles à haut risque doivent faire l'objet d'une surveillance particulière.

Les campagnes d'information du public sont axées sur la prévention, par la photo protection notamment, et sur l'auto surveillance des naevi et de toute lésion pigmentée. Les critères A, B, C et D paraissent accessibles à l'entendement.

Le dépistage précoce par le corps médical passe par la connaissance des situations cliniques, dont la plupart sont classiques :

- Tache avec relief discret répondant aux critères ABCDE dans la plupart des mélanomes superficiels extensifs.
- Petit nodule répondant aux critères C et E dans les mélanomes nodulaires.
- Nappe irrégulière du visage chez un sujet âgé répondant aux critères ABCD dans le mélanome de Dubreuilh.

Le dépistage clinique est parfois difficile dans les situations suivantes :

- mélanome au sein de naevus atypiques multiples dont beaucoup peuvent répondre aux critères ABCD ; souvent c'est une lésion pigmentée qui attire l'œil par une couleur ou un diamètre différents de ceux des autres lésions ; c'est le « vilain petit canard »
- mélanome de l'appareil unguéal se présentant sous la forme d'une bande pigmentée longitudinale, s'élargissant lentement pour atteindre ou dépasser 5 mm de large
- mélanome achromique, souvent nodulaire et ulcéré, simulant une verrue irritée.
- mélanome des muqueuses, se présentant sous la forme d'une tache noire plane.

[Faculté de Médecine-U.L.P.]

#### **1.4. Les facteurs de risque**

L'identification de facteurs de risque peut permettre le développement de mesures de prévention (primaire).

Deux ordres de facteurs de risque ont été identifiés dans le mélanome : un facteur de comportement : l'abus d'exposition soleil et des facteurs constitutifs.

#### 1.4.1. Facteurs de comportement: exposition au soleil et aux rayonnements ultraviolets artificiels

Le principal facteur étiologique du mélanome est l'abus d'exposition au soleil. Cependant, les données épidémiologiques (et en particulier les plus récentes) sont encore assez contradictoires, et le lien entre mélanome et exposition au soleil est complexe. [DORE J-F. 1990] [ELWOOD J-M. 1994]

En premier lieu, le mélanome est essentiellement une maladie des populations à peau claire et l'incidence annuelle du mélanome au Japon n'est que de 0,2 pour 100 000 personnes. De plus, bien que l'incidence du mélanome ait augmenté dans les populations blanches d'Europe, des États-Unis, du Canada et d'Australie, elle n'a que très peu augmenté dans les populations pigmentées d'origine africaine ou asiatique.

En second lieu, il existe une association entre la latitude de résidence et l'incidence du mélanome dans les populations blanches, et une association entre la durée de résidence à faible latitude et le risque de mélanome. Cependant, en Europe, ce gradient de latitude est inversé, le mélanome étant plus fréquent en Norvège qu'en Grèce ou au Portugal.

Enfin, des études cas-témoins en Europe et en Australie ont identifié l'exposition récréative au soleil comme un facteur de risque de mélanome. Globalement, il existe une association entre le risque de mélanome et l'exposition récréative au soleil (pendant les loisirs), mais pas de relations avec l'exposition chronique (travail), cette dernière pouvant même correspondre à une diminution du risque.

Chez l'adulte, le rôle de l'exposition brutale et intermittente au soleil a été suspecté dans plusieurs études, en Écosse (vacances au soleil) et en Australie (activités de plage) [HOLMAN C.D. 1986]. Plusieurs études ont montré que le risque de mélanome était favorisé par les coups de soleil, mais ce risque n'a pas été retrouvé dans toutes les études [MACKIE R.M. 1982] [AUTIER P. 1994] [WHITE E. 1994] [WHITEMAN D. 1994].

Une étude cas-témoins récente en Europe a montré que l'ignorance des dangers de l'exposition inconsidérée au soleil était, en soi, un facteur de risque important (odds ratio = 3,72), et plus particulièrement chez les femmes de moins de quarante ans, de niveau d'instruction élevé,

passant chaque année plusieurs semaines au soleil. [AUTIER P. 1994]

Une étape importante de l'initiation du mélanome paraît se situer dans l'enfance. Plusieurs études épidémiologiques chez des migrants vers des pays ensoleillés (Australie, Israël, Nord-Sud des États-Unis) ont montré que le risque de mélanome était accru par une migration à un âge précoce [KHLAT M.. 1992]. De même, il apparaît aujourd'hui que le nombre de naevus est un indicateur de l'ensoleillement reçu dans l'enfance [KELLY J.W. 1994].

Enfin, plusieurs études ont montré une association entre le risque de mélanome et les coups de soleil reçus dans l'enfance, et une étude récente a montré que la protection des enfants réduisait le risque de mélanome chez l'adulte. [AUTIER P. 1994] [BOYLE P. 1995]

L'exposition au rayonnement ultraviolet solaire est cancérigène pour l'homme et induit aussi bien des carcinomes cutanés que des mélanomes .Cependant, si le rôle de l'exposition à l'UVB dans l'induction des carcinomes cutanés est bien documenté, la contribution de l'UVB et de l'UVA à l'induction des mélanomes reste à préciser. Il apparaît, toutefois, que l'exposition à l'UVA peut jouer un rôle important dans la survenue des mélanomes [SETLOW R.. 1994]. Expérimentalement, bien que moins efficace que l'UVB, l'UVA peut déclencher l'apparition de mélanomes chez des poissons. Il a, très récemment, été montré que l'irradiation UVA induit des mutations dans des cellules de rongeurs et dans des cellules humaines [DROBETSKY E.A.1995]. Chez l'homme, trois études épidémiologiques récentes ont montré que l'exposition aux lampes et bancs solaires augmentait le risque de mélanome [WALTER S.D. 1990] [AUTIER P. 1994] [WESTERDAHL J.1994]. Il apparaît, de façon surprenante, que l'utilisation de crèmes solaires ne protège pas contre le risque de mélanome et constituerait même un facteur de risque.

L'intervention des mécanismes de réparation des lésions causées par l'UV dans l'ADN dans l'induction des mélanomes peut être suspectée sur au moins deux types d'arguments :

- une proportion importante de malades atteints de xeroderma pigmentosum (un déficit de la réparation de l'ADN avec une hypersensibilité aux effets de l'UV) développe précocement des mélanomes,
- et une étude récente chez des individus porteurs de naevus dysplasiques familiaux laisse penser qu'il existe chez ces individus un déficit de réparation des lésions mutagènes de l'ultraviolet. [KRAEMER K.H. 1994] [FERVERS B. 1998]

Le soleil est indispensable à la santé mais l'exposition excessive et inconsidérée au rayonnement ultraviolet (UV) peut entraîner des dommages irréversibles, et, dans les cas les plus graves, des cancers de la peau.

L'évolution des modes de vie : l'urbanisation et la recherche de l'exposition au soleil, peuvent expliquer l'augmentation des taux de cancers de la peau enregistrés depuis 10 ans.

L'appauvrissement de la couche d'ozone, qui filtre les ultraviolets, aggrave le problème.

**1.4.1.1. Les UVA comme les UVB peuvent entraîner des cancers cutanés.**

Les rayons UV proviennent du soleil et de certains types de lampes. Les trois types de rayonnement ultraviolet, UVA, UVB, UVC, se différencient par :

- leur intensité,
- leur longueur d'onde
- et leur capacité à pénétrer la peau plus ou moins profondément. (voir tableau VI)

Tableau VI : les rayons UV et leurs conséquences sur la peau.

	<b>Infrarouges</b>	<b>Rayons visibles</b>	<b>UV A</b>	<b>UV B</b>	<b>UV C</b>
<b>Longueur d'onde (nm)</b>	800 - 3000	400 - 800	320 - 400	280 - 320	280 - 100
<b>Pénétration cutanée</b>	Epiderme	Derme	Hypoderme, derme de 20 à 30 %	Derme de 10 %	N'atteignent jamais la surface de la Terre.
<b>Effets du soleil</b>			Bronzage + Coup de soleil + Vieillessement +++ Intolérance au soleil +++ Altération de l'ADN ++	Bronzage +++ Coup de soleil +++ Vieillessement ++ Intolérance au soleil ++ Altération de l'ADN +++	N'atteignent jamais la surface de la Terre.

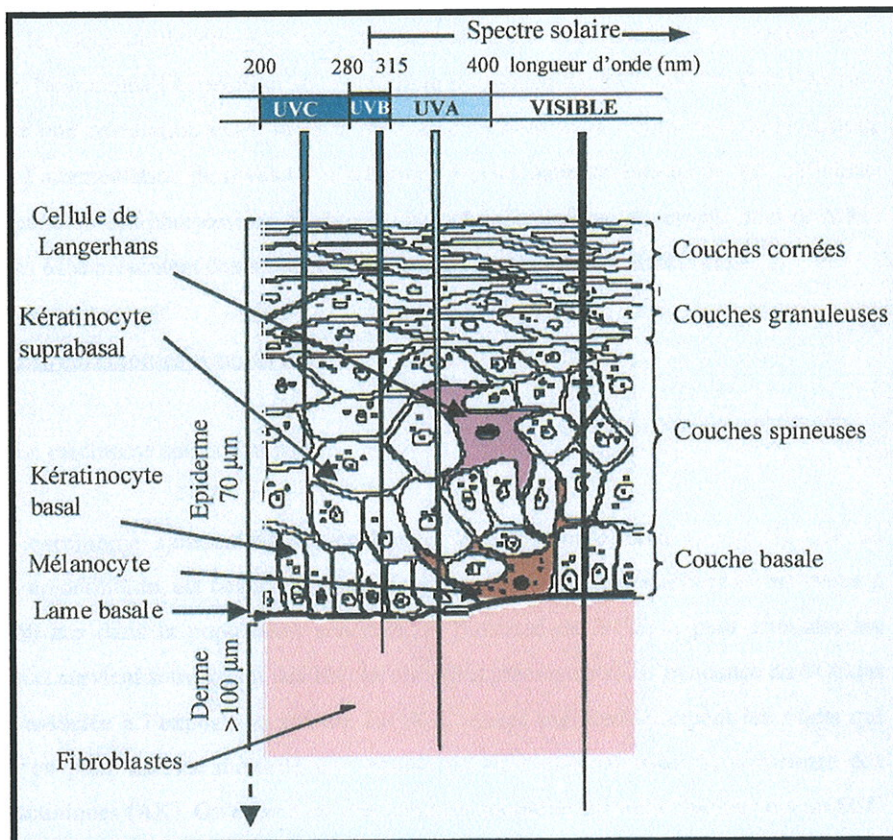


Les UVA représentent 95 % des UV qui arrivent à la surface de la terre, les UVB, 5 %, les UVC sont filtrés par la couche d'ozone.

Le rayonnement ultraviolet est, en partie, diffusé dans les tissus, juste sous la surface de la peau. Une fraction de ce rayonnement est absorbée par les cellules vivantes de la peau et endommage les substances sensibles qui influent sur le développement et l'aspect normal de la peau (voir schéma 4). Ces dommages ont pour conséquences : des coups de soleil, une accélération du vieillissement de la peau, et dans les cas les plus graves, des cancers de la peau.

On estime que deux tiers des mélanomes sont dus à une exposition excessive au soleil, cette proportion étant plus élevée encore chez les personnes à peau claire.

Schéma 4 : pénétration des UV à travers la peau



[Le phénotype xérodermique. La peau.]

#### *1.4.1.2.L'indice UV mesure l'intensité du rayonnement et permet d'évaluer les risques*

L'indice du rayonnement UV est un outil mis au point en 1997 dans le cadre d'une action internationale de l'OMS (projet Intersun *L'indice de rayonnement solaire total a été mis au point par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'Organisation météorologique mondiale (OMM), le programme des Nations Unies pour l'Environnement (PNUE) et la commission internationale de la protection contre les rayonnements non ionisants (ICNIRP) dans le cadre du projet INTERSUN*). Cette mesure simple du rayonnement UV atteignant la surface terrestre donne une indication sur les effets nocifs potentiels pour la peau

Les paramètres pris en compte dans le calcul de cet indice sont :

- l'intensité du rayonnement solaire,
- l'épaisseur de la couche d'ozone,
- les conditions atmosphériques,
- le lieu et le moment de la journée.

La diffusion de cet indice a pour objet d'inciter le public à adapter son comportement aux variations de sa valeur. Plus la valeur de l'indice est élevée, plus la probabilité de lésions cutanées est grande.

L'index UV peut s'échelonner de 1 à 20.

L'exposition aux ultraviolets est considérée comme

- faible pour indice inférieur à 2,
- modéré de 3 à 4,
- fort de 5 à 6,
- très fort de 7 à 8,
- au-delà de 9, elle est considéré comme extrême et des coups de soleil et des dommages à la peau peuvent survenir en moins de 15 minutes.

La peau est une barrière et un lieu d'échanges. Elle permet l'élimination des déchets (sueurs) et participe à la régularisation de la température. C'est une barrière imperméable grâce à la couche superficielle cornée.

Dépendant de la nature de la peau, le phototype permet de déterminer l'importance des protections nécessaires et les risques liés à l'exposition solaire.

L'index UV est indiqué en France par Météo France et de plus en plus fréquemment mentionné dans les bulletins météorologiques diffusés par les médias. En Europe, sa valeur ne dépasse généralement pas 9, mais peut-être localement plus élevée (plage, montagne) du fait de la réflexion du soleil sur le sable, la mer ou la neige. [Prévention des cancers cutanés. 2003]

#### **1.4.2. Facteurs constitutifs : le risque lors de l'exposition au soleil varie selon le type de peau**

Les individus à peau claire, qui bronzent peu ou pas, et qui brûlent au soleil (phototypes I et II de Fitzpatrick), sont plus exposés au mélanome que les individus qui bronzent bien (phototypes III et IV).

Plusieurs études ont montré qu'indépendamment du phototype, la présence de nombreux naevi de plus de deux ou trois millimètres (plus de vingt ou cinquante naevi sur la totalité de la surface corporelle) est un facteur de risque de mélanome.

Et récemment, une méta-analyse de dix études cas-témoins a montré que les caractéristiques de pigmentation et la tendance à développer des éphélides permettaient d'identifier les individus à risque. [BLISS J-M.. 1995]

Le problème des naevi atypiques (dysplasiques) est important à considérer ; on peut en distinguer deux variétés, sporadiques ou familiaux, avec antécédents de mélanome dans la famille.

Des études de cohortes récentes ont montré que la présence de naevi atypiques est associée à un risque accru de mélanome, risque qui a pu être évalué à 10 % en dix ans [MARGHOOB A.A.. 1994].

Halpern a suivi, pendant cinq ans et plus, 153 malades présentant des naevi atypiques et a montré un risque de mélanome de 692 pour 100 000 chez les malades ayant des antécédents personnels ou familiaux de mélanome, et de 154 pour 100 000 chez ceux sans antécédents. [HALPERN A.C. 1993]

Les naevi congénitaux de grande taille ont un risque élevé de transformation maligne.

Les antécédents personnels ou familiaux de mélanome sont un facteur de risque de mélanome : le risque de mélanome primitif multiple est de l'ordre de 3 %, et 9 à 12 % des mélanomes surviennent dans un contexte familial lié ou non à un syndrome de naevi atypiques ; plusieurs gènes de sensibilité sont vraisemblablement impliqués.

Enfin, le risque de mélanome est augmenté (x 2,24) chez les parents au premier degré d'un malade. [FORD D. 1995] [FERVERS B. 1998]

Les types de peau sont classés selon 6 catégories, ce qui correspond au phototype (Voir tableau suivant)

Tableau VII : Classification du type de peau selon la pigmentation

Phototype	Couleur de la peau	Réaction face à l'exposition solaire
I	Peau extrêmement blanche, cheveux blonds, yeux bleus/verts	Brûle toujours facilement, ne bronze jamais
II	Peau blanche, cheveux blonds roux à bruns, yeux verts/bruns	Brûle toujours facilement, bronze à peine
III	Peau moyenne, cheveux bruns, yeux bruns	Brûle modérément, bronze graduellement et uniformément
IV	Peau olivâtre, cheveux bruns/noirs, yeux bruns/noirs	Brûle à peine, bronze toujours bien
V	Peau brun foncé, cheveux noirs, yeux noirs	Brûle rarement, bronze beaucoup
VI	Peau noire, cheveux noirs, yeux noirs	Ne brûle jamais, fortement pigmentée

Plus le phototype est faible, plus le sujet doit se protéger du soleil.

Les sujets à peau claire sont davantage exposés au risque de cancer de la peau en raison de leur absence relative de pigmentation.

Une peau foncée, bien qu'elle possède davantage de pigments protecteurs, est également sensible aux effets nocifs du rayonnement UV.

Le risque lié aux autres effets des UV sur la peau, notamment le vieillissement prématuré, est indépendant du type de peau.

Par ailleurs, la présence de nombreux nævi sur le corps (>50) multiplie le risque par 4 à 5.

Le deuxième facteur de risque identifié du mélanome est le facteur génétique.

Les facteurs de risque d'origine génétique comprennent :

- les phénotypes à risque décrits plus haut (phénotype +nombreux nævi)
- des mutations génétiques dont la plus fréquente concerne le gène P16 : cette dernière mutation est retrouvée dans 20% des mélanomes familiaux, qui représentent eux-mêmes 15% des mélanomes. [Prévention des cancers cutanés. 2003]

### **1.5.Prévention : des précautions indispensables**

La prévention primaire et le diagnostic précoce sont les seules mesures actuellement susceptibles de faire diminuer l'incidence et la mortalité des cancers cutanés.

#### **1.5.1. Trois précautions élémentaires à respecter :**

- Eviter l'exposition au soleil entre 12 et 16 heures (période de la journée où l'indice UV est le plus élevé) même avec de la crème à indice élevé.
- Eviter les expositions prolongées au soleil.
- Les enfants sont extrêmement sensibles au soleil : chapeau, T-shirt et lunettes de soleil sont indispensables. Il est à noter que les nourrissons ne doivent pas être exposés directement au soleil.

De plus, même lorsque le ciel est nuageux et qu'il ne fait pas chaud, les UV passent et le risque pour la peau persiste. Le parasol laisse passer une partie des UV, les crèmes solaires complètent la protection mais leur utilisation ne doit pas inciter à prolonger l'exposition car, dans ce cas, elle peut accroître paradoxalement le risque de survenue de cancers cutanés. Il faut en renouveler fréquemment l'application, même lorsque les crèmes sont dites « résistante » à l'eau. [Prévention des cancers cutanés. 2003]

### **1.5.2. Le dépistage : surveiller les grains de beauté**

Tout changement dans la taille ou la couleur, ou l'apparition d'un grain de beauté doit conduire à demander un avis médical. Il est important de reconnaître le plus tôt possible l'existence d'un mélanome, les formes de petites tailles et sans métastases étant de meilleur pronostic.

Tout grain de beauté asymétrique, de bords irréguliers, de couleur inhomogène, de diamètre supérieur à 6mm, d'évolution récente, doit amener à consulter.

Une surveillance particulière est nécessaire pour les parents, enfants, et fratrie des patients atteints de mélanome.

[Prévention des cancers cutanés. 2003]

### **1.5.3. Protéger les enfants tout particulièrement**

Les expositions dans l'enfance sont extrêmement nocives.

Les enfants doivent être particulièrement protégés, car ils sont le plus susceptibles de souffrir de lésions dues à une exposition au rayonnement UV.

La peau d'un enfant est plus fine et plus sensible et même une courte exposition au soleil aux heures les plus chaudes peut entraîner des brûlures graves.

Les études épidémiologiques montrent que l'exposition et les coups de soleil fréquents au cours de l'enfance ont pour conséquence la survenue plus fréquente de mélanomes. L'augmentation de l'espérance de vie majore le risque.

Les enfants sont davantage exposés au soleil, on peut estimer que jusqu'à 80 % de l'exposition aux UV d'une personne au cours de sa vie ont lieu avant l'âge de 18 ans.

Des règles de conduite dès le premier âge :

Quelques règles simples de conduite à suivre avec les enfants dès leur plus jeune âge permettront de prévenir leur peau des dommages induits par les UV :

- Ne jamais exposé un nourrisson de moins de 12 mois ;
- Protéger systématiquement les enfants par le port d'un chapeau, de lunettes de soleil (catégorie CE 3 ou 4) et d'un T-shirt ;
- Eviter toute exposition entre 12 et 16 heures ;
- Enduire la peau d'une crème solaire à large spectre à indice élevé.

Attention, l'emploi de crème solaire ne doit en aucun cas conduire à prolonger la durée d'exposition.

Protéger les enfants en toutes circonstances : plein air et ciel nuageux :

Il est indispensable d'acquérir le réflexe de protéger les enfants dans toutes les activités de plein air, qui supposent une exposition au rayonnement solaire.

Même sous un ciel couvert, le rayonnement UV peut être intense et entraîner des dommages pour la peau. [Prévention des cancers cutanés. 2003]

#### **1.5.4. Les crèmes solaires.**

L'utilisation d'une crème solaire ne doit pas inciter à prolonger l'exposition

Si l'application d'une crème à indice de protection élevé est conseillée, elle n'a d'intérêt qu'en complément des mesures de précaution citées précédemment, et ne doit pas conduire à prolonger l'exposition au soleil.

L'utilisation d'une crème solaire pour prolonger la durée d'exposition est dangereuse car elle peut accroître paradoxalement le risque de survenue de cancers cutanés.

En outre, les crèmes ne sont pas appliquées sur certaines zones pourtant très exposées comme le cou, les oreilles ou les tempes.

[Prévention des cancers cutanés. 2003]

### **1.5.5. Les appareils à UV : connaître les risques.**

L'utilisation des appareils de bronzage à rayons ultraviolets (lampes et/ou cabines à bronzer) n'est pas sans risque ; elle a été soumise à une réglementation nationale par un décret (décret n° 97-617 du 30 mai 1997). Celui-ci interdit le bronzage des mineurs dans les établissements d'esthétique et oblige ces établissements à mettre à disposition du public des documents d'information sur les risques d'effets indésirables.

D'autre part, toute publicité indiquant un effet bénéfique pour la santé des séances de bronzage est interdite.

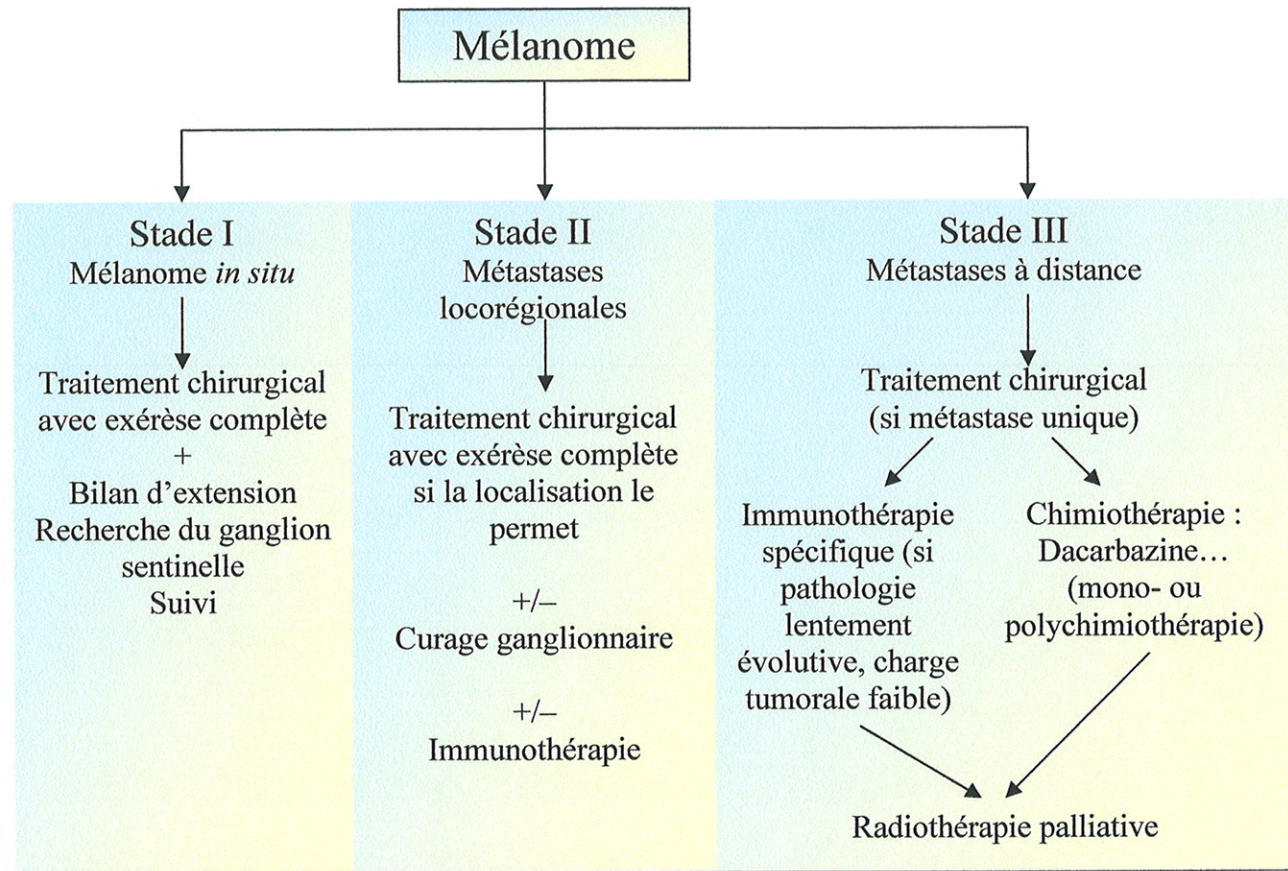
Conformément à l'arrêté du 10 septembre 1997, le personnel qui utilise les appareils de bronzage doit recevoir une formation, y compris aux risques liés à l'exposition aux ultraviolets, ceux-ci comprenant les cancers cutanés photo-induits.

En 1999, sur environ 3000 appareils contrôlés, la moitié seulement s'est révélée conforme aux dispositions du décret. En 2002, le contrôle effectué sur 3475 appareils montre que le pourcentage d'appareils en conformité a augmenté pour les installations préalablement contrôlées [Prévention des cancers cutanés. 2003]



## 2. LES TRAITEMENTS

La stratégie thérapeutique est résumée dans le schéma suivant :



Le choix de la stratégie thérapeutique dépend du stade de développement du mélanome. Le degré de propagation aux couches profondes de la peau est le principal facteur pris en considération pour faire ce choix.

Le traitement du mélanome malin est dominé par la chirurgie.

### 2.1. La chirurgie

La chirurgie de la tumeur primitive incarne le traitement de choix du mélanome.

La chirurgie traite la tumeur primitive et ses éventuelles métastases. La tumeur primitive est excisée, avec une marge de 1 à 3 cm de peau saine qui peut être réduite lorsque la tumeur est peu épaisse (inférieure à 2 mm). La taille de la marge d'exérèse, indispensable pour limiter le risque métastatique locorégional et améliorer la survie, varie en fonction du type pronostique

histologique du mélanome. [Le moniteur des pharmacies et des laboratoires. 2004]

L'exérèse comprendra également les tissus sous-cutanés sous-jacents jusqu'à l'aponévrose qu'on laisse en place, sauf si l'on constate des adhérences.

Lorsque le mélanome est situé sous l'ongle, sur un doigt d'orteil, l'amputation devient nécessaire. La fermeture se fait soit directement, soit avec une greffe de peau (prélevée en dehors de la zone de drainage lymphatique) si la zone excisée était importante.

S'il y a récurrence locale, parfois secondaire à un geste chirurgical antérieur incomplet, une ré-intervention, nécessitant une exérèse large et une vérification anatomopathologiques pour s'assurer de l'excision complète de la tumeur, est de règle.

Les adénopathies palpables à l'examen clinique doivent toujours faire l'objet d'une exérèse et, si l'on décèle des métastases, le curage complet du groupe ganglionnaire régional concerné devient impératif. L'analyse histologique de ces ganglions hypertrophiés est un élément majeur du pronostic (nombre des ganglions métastatiques).

Certains auteurs préconisent, même en l'absence d'adénopathies à l'examen clinique, un curage ganglionnaire prophylactique si la tumeur primitive est épaisse de plus de 1,5 mm. [Le moniteur des pharmacies et des laboratoires. 2004]

Concernant les métastases locorégionales, la chirurgie reste là aussi le traitement de choix, si le nombre de lésions le permet. Elle améliore le confort du patient sans que son action sur la prolongation de la survie n'ait été prouvée.

Pour les métastases à distance, l'indication chirurgicale est discutée en fonction de l'évolutivité de la maladie. Elle permet d'obtenir une rémission complète et durable en cas de lésion unique ou en petit nombre groupées, chez des patients ayant une forme lentement évolutive. La chirurgie peut aussi être envisagée à titre de confort, pour lever une compression médullaire par exemple. [Le moniteur des pharmacies et des laboratoires. 2004]

L'exérèse des métastases devra donc être discutée au cas par cas. Quand la localisation de la métastase est accessible, une exérèse chirurgicale sera proposée. [Le moniteur des pharmacies et des laboratoires. 2004]

## 2.1.1. Traitement chirurgical de la lésion primitive

### 2.1.1.1. *Biopsie*

Il s'agit d'un prélèvement de fragment de tissu sur un être vivant, en vue d'effectuer un examen histologique. [Larousse de la langue française lexis]

- Exérèse complète : largeur et profondeur (hypoderme)
- Pour les lésions dont la surface ou la localisation rend cette exérèse complète difficile, une biopsie partielle peut être faite, elle doit atteindre l'hypoderme, elle doit être réalisée dans la région la plus épaisse et/ou la plus foncée.
- Pour les lésions unguéales ou péri-unguéales, la biopsie doit atteindre le repli cutané et/ou la matrice unguéale.

[Oncolor réseau de santé.]

### 2.1.1.2. *Exérèse large*

Les marges d'exérèse varient selon la taille du mélanome :

- Mélanome in situ : marge de 5 mm
- Breslow  $\leq 2$  mm : marge de 1 cm
- Breslow  $> 2$  mm : marge de 2 à 3 cm

- ✓ En cas de signes de régression ; utiliser des marges d'exérèse de la catégorie d'épaisseur supérieure.
- ✓ En cas de récurrence locale isolée : l'exérèse chirurgicale se fait avec des marges de 2 à 3 cm.
- ✓ La pièce opératoire doit être orientée.
- ✓ L'exérèse doit aussi aller en profondeur jusqu'à l'hypoderme en respectant l'aponévrose.
- ✓ Pour la fermeture : si greffe, ne pas prélever sur un site potentiel de métastase en transit.

- ✓ Lorsque le mélanome est localisé aux doigts ou aux orteils : l'amputation partielle doit enlever la dernière phalange et l'articulation inter phalangienne adjacente.

[Oncolor réseau de santé.]

### **2.1.2. Traitement en fonction de la présence ou non d'adénopathie palpable**

Le curage ganglionnaire prophylactique est un traitement adjuvant de la tumeur primitive.

Si le curage systématique est considéré comme inutile aujourd'hui, car il n'a pas démontré d'intérêt en terme de survie ou de délai de récurrence, la technique du curage guidé est plus controversée. Elle s'appuie sur l'exérèse du ganglion dit « sentinelle », qui correspond au relais ganglionnaire le plus proche de la tumeur primitive, et dont le repérage s'effectue en peropératoire à l'aide d'un colorant. Elle présente l'avantage d'un repérage des micrométastases ganglionnaires pour lesquelles un curage est nécessaire. Mais le ganglion sentinelle étant aussi le point de départ de la mise en place des défenses immunitaires, il n'est pas certain que cela améliore la survie des patients.

En revanche, cette technique chirurgicale prend toute son importance au stade de métastases ganglionnaires. Dans ce cas, le curage de l'aire atteinte est le traitement de référence, aucun autre traitement n'ayant fait preuve de sa supériorité. [Le moniteur des pharmacies et des laboratoires. 2004]

#### ***2.1.2.1. Adénopathie non palpable***

Si l'adénopathie n'est pas palpable, les recommandations sont les suivantes :

Standard : pas d'indication de curage de principe.

Option : étude du ganglion sentinelle dans le cadre d'un essai clinique contrôlé pour les mélanomes de Breslow > 1,5 mm.

L'option, ce sont méthodes pour lesquelles les résultats sont connus, et qui sont considérés comme bénéfiques, inappropriés, ou nuisibles par la majorité. Ils sont l'équivalent d'indications ou de contre-indications relatives.

Les standards, eux, sont des méthodes pour lesquelles les résultats sont connus, et qui sont considérés comme bénéfiques, inappropriés, ou nuisibles à l'unanimité. Ils sont l'équivalent d'indications ou de contre-indications absolues.

[Oncolor réseau de santé.]

### ***2.1.2.2. Adénopathie palpable***

Un curage chirurgical complet est conseillé lors de la présence d'adénopathie :

- Inguinal : curage inguino-crural.

Option : curage inguino-crural + ilio-obturateur.

- Axillaire : curage axillaire complet (3 étages de Berg).

- Cervical : curage cervical complet du côté atteint.

[Oncolor réseau de santé.]

## **2.2. Les traitements complémentaires**

Les traitements complémentaires font appel à la chimiothérapie, à la radiothérapie ou à l'immunothérapie.

Leur efficacité reste médiocre et les protocoles diffèrent. Chimiothérapie et/ou immunothérapie n'ont pas fait la preuve de leur efficacité quand elles sont prescrites après une opération chirurgicale satisfaisante ayant ôté une tumeur au stade I ou II. En revanche, elles sont proposées au stade III (métastases inopérables).

### **2.2.1. La chimiothérapie**

La chimiothérapie est utilisée dans le traitement médical du mélanome métastatique.

Le principal agent anti-tumoral utilisé est le Deticène (DTIC : diméthyltriazenoimidazole carboxamide) appelé aussi Dacarbazine, on observe 5 à 30 % de réponse mais peu d'effets sur la survie. [HILL G.J. 1981]

La Fotémustine (nitrosourée) utilisée seule donne des taux de réponses équivalents.

Les autres antimitotiques employés sont les nitrosourées, la procarbazine, la vincristine, l'hydroxyurée et l'actinomycine D. Leur activité est variable et partielle. L'association de plusieurs médicaments n'a pas permis d'obtenir de meilleurs résultats que ceux constatés avec le DTIC seul.

Les métastases locales ou régionales des membres, si elles sont inopérables, peuvent être traitées par chimiothérapie, en une perfusion directement injectée dans les artères afférentes au membre atteint. On utilise généralement le Melphalan à fortes doses (300 mg par m<sup>2</sup> de surface corporelle). Préconisé d'abord pour les métastases sous-cutanées pour lesquelles on notait une nette régression, ce traitement est aujourd'hui recommandé, par certains auteurs, au décours de l'intervention chirurgicale, pour les tumeurs de stade I.

### *2.2.1.1. La monochimiothérapie*

La Dacarbazine s'est montré l'agent le plus régulièrement actif dans le traitement du mélanome métastatique.

La Dacarbazine est actuellement considéré comme le médicament de référence, aucun des autres agents n'ayant démontré une activité supérieure. Les réponses sont essentiellement observées au niveau des tissus mous, de la peau, du tissu sous-cutané, des ganglions ; son activité au niveau des sites viscéraux est moindre à l'exception des sites pulmonaires. Les réponses sont de courtes durées (3 à 6 mois).

Les schémas d'administration et la dose optimale de la Dacarbazine ne sont pas clairement établis.

Les schémas d'administration de la Dacarbazine les plus utilisés sont les suivant :

- 1 jour : 850-1000mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 à 4 semaines
- 5 jours : 250mg/m<sup>2</sup>/j toutes les 3 semaines
- 10 jours : 2 à 4,5mg/Kg/j toutes les 4 semaines

Les effets secondaires sont essentiellement d'ordre digestif et, actuellement, bien contrôlables par les nouvelles classes d'antiémétiques.

En dehors de la Dacarbazine, 3 autres classes de médicaments ont démontré une activité régulière dans le mélanome.

- ✓ Les nitrosurées (BCNU, CCNU, méthyl-CCNU, et plus récemment la fotémustine) donne des taux de réponses de 10 à 20 %. Leur passage au niveau cérébral a pu les faire préférer à la Dacarbazine en cas de localisation cérébrale [LUCE J.K. 1977]. La fotémustine, dont l'activité antitumorale est superposable à celle de la Dacarbazine a également une activité dans les localisations cérébrales avec un taux de réponse de 25 % [JAQUILLAT C. 1990]. La toxicité de ces agents est d'ordre digestive et hématologique (thrombopénie).
- ✓ Les alcaloïdes de pervenche ont une activité mineure à l'exception de la vindésine qui apporterait 15 à 25 % de réponses objectives et pourrait être efficace après échec de la Dacarbazine. [DIBELLA N.J. 1984]
- ✓ Le cisplatine donne 10 à 15 % de réponses objectives chez des patients réfractaires à une combinaison de référence. [GLOVER D. 1987]

(voir tableau VIII page suivante)

Tableau VIII : Activité des agents antitumoraux en monothérapie dans le mélanome en dehors de la Dacarbazine

Agents	Nombres de patients		Taux de réponse globale
	Traités	RC + RP	%
<b>NITROSUREES</b>			
Carmustine (BCNU)	122	22	18
Lomustine (CCNU)	270	35	13
Sémustine (méthyl-CCNU)	347	54	16
Fotémustine	153	37	24
<b>VINCA ALCALOÏDES</b>			
Vincristine	52	6	12
Vinblastine	62	8	13
Vindésine	273	39	14
<b>PLATINES</b>			
Cisplatine	114	17	15
RC : Réponse complète ; RP : Réponse partielle			

[FERVERS B. 1998]

### 2.2.1.2. Les combinaisons de chimiothérapie

Etant donné un mode d'action différent, une toxicité différente et des résultats insuffisants en monothérapie, de multiples combinaisons de médicaments ont été proposées. [KREMENTZ E.T. 1979]. Si certains schémas ont pu paraître initialement très efficaces sur de petits effectifs, on peut retenir des comparaisons indirectes que les taux de réponse objective, les durées médianes de réponse ne sont pas améliorées par rapport à une monothérapie alors que la toxicité est singulièrement majorée. [LEGHA S.S. 1989] (voir tableau IX page suivante)



Tableau IX: Polychimiothérapie du mélanome métastatique

ASSOCIATION	NOMBRE DE PATIENTS TRAITES		RO (%)	DUREE DE RO (mois)
	TRAITES	RC + RP		
DTIC + BCNU	61	12	20	4
DTIC + CDDP	25	6	24	7
DTIC + VDS	61	13	21	4
DTIC + VDS + CDDP	92	22	24	5,5
BLM + CDDP + VDS	50	11	22	3,5
DTIC + DACT	103	22	22	8,5
DTIC + fotémustine	119	28	23	5,5
DTIC + VDS + fotémustine	43	14	32	8

BCNU : carmustine ; CDDP : cisplatine ; DACT : actinomycine D ; DTIC : dacarbazine ; RC : réponse complète ; RO : réponse objective (RP +RC) ; RP : réponse partielle ; VDS : vindésine.

[FERVERS B. 1998]

Des combinaisons Dacarbazine et nitrosurées ou Dacarbazine et autres cytostatiques n'ont cependant démontré, dans le cadre d'essais randomisés, aucun bénéfice en survie par rapport à la Dacarbazine seule. [LUIKART S.D. 1984]

### 2.2.1.3. La chimiothérapie intensive avec autogreffe de moelle

L'exploitation d'une relation dose-réponse, bien que non démontrée, a été anticipée et plusieurs équipes ont proposé des intensifications utilisant le Melphalan ou le Thiotépa, associées à une autogreffe de moelle osseuse avec ou sans facteurs de croissance hématopoïétique.

Les taux de réponses rapportées sont très supérieurs à ceux couramment observés, de l'ordre de 50 à 60 %, mais les durées de réponses demeurent brèves, de 2 à 6 mois. De plus, ces traitements sont assortis d'une morbidité non négligeable et les études portent sur des effectifs très limités, rendant ininterprétable tout bénéfice en terme de survie. [THATCHER D. 1989] [WOLFF S.N. 1989] [FERVERS B. 1998]

### **2.2.2. La radiothérapie**

La radiothérapie est l'usage médical de radiations ionisantes dans le cadre du traitement du cancer afin de provoquer la destruction des cellules malignes.

La radiothérapie est souvent utilisée pour le traitement des tumeurs. Bien qu'elle puisse être utilisée indépendamment, elle est souvent combinée avec un traitement chirurgical et/ou une chimiothérapie .

Cette thérapie est, la plupart du temps, appliquée pour traiter une région localisée autour d'une tumeur. Le champ des radiations couvre souvent aussi le réseau lymphatique drainant la tumeur.

Afin d'atteindre les tissus internes comme les organes sans porter atteinte aux tissus environnants, on utilise plusieurs sources de radiations assez faible que l'on dirige vers la cible suivant différents angles. Le maximum de radiation est alors localisé et les effets ne sont sensibles qu'au point ciblé. La dose de radiations délivrée en radiothérapie se mesure en Grays (Gy). 1 Gray = 1 joule/kilogramme. Le médecin radiothérapeute prescrit une dose à délivrer dans une région donnée (généralement la tumeur) ainsi que le fractionnement à utiliser (dose par jour). Il informe éventuellement des contraintes de dose à ne pas dépasser dans des régions avoisinantes (organes à risques). La dose prescrite et son fractionnement dépendent de la localisation et de la nature de la maladie. Généralement une dose de 45 à 80 Gy est délivrée à la cible par fraction de 2 Gy/jour (ordre de grandeur). La dose peut être délivrée par des faisceaux de photons ou d'électrons d'énergie comprise entre 1.25 MeV(bombe au cobalt) et plusieurs MeV pour les accélérateurs linéaires. Le physicien médical propose alors une planification du traitement qui sera validée ensuite par le radiothérapeute. Il s'agit d'établir le nombre et la disposition des faisceaux qui vont permettre de délivrer la dose à la cible en limitant la dose aux tissus sains. [Wikipedia. Radiothérapie]

La radiothérapie a montré une faible efficacité vis-à-vis du mélanome, et la probabilité d'obtenir une rémission complète se situe entre 25 et 50 %, c'est-à-dire en dessous des résultats de la chirurgie. Pour les tumeurs limitées, il n'y a pas d'indication pour la radiothérapie curative ou adjuvante.

Elle a donc peu de place dans le traitement car la tumeur est peu radiosensible. Toutefois, certains mélanomes métastatiques ont pu régresser sous radiothérapie. Ses principales indications sont les métastases osseuses et hépatiques en raison de son action antalgique.

[Oncolor réseau de santé.]

Les indications de la radiothérapie sont très restreintes et limitées à des cas bien particuliers.

Différentes situations à risque peuvent être définies pour lesquelles le thérapeute peut être amené à se poser la question d'une radiothérapie adjuvante :

- le risque de récurrence locale atteint 12 % pour les tumeurs dont l'épaisseur dépasse deux millimètres, si les marges sont inférieures à deux centimètres, avec un risque particulièrement élevé pour les tumeurs d'épaisseur supérieure à quatre millimètres;

[AMES F.C. 1992]

- le risque de récurrence après lymphadénectomie, en cas d'atteinte ganglionnaire clinique, se situe au-dessus de 30%. [O'BRIEN C.J. 1991.]

En ce qui concerne la dose et le fractionnement, les données de la littérature sont discordantes.

Les données radiologiques et cliniques accumulées depuis trente ans semblent indiquer une meilleure radiosensibilité des mélanomes lorsque la dose par fraction est élevée.

La relative radiorésistance du mélanome est attribuée à une capacité élevée de réparer les lésions subléthales.

Expérimentalement, après irradiation de cellules de mélanomes, la forme des courbes de survie est semblable à celle des autres cellules, mais l'épaule serait souvent plus large [TROTT K.R. 1981] [DOSS L.L. 1982]. Cela suggère la nécessité d'utiliser de larges doses par fraction pour être efficace. Toutefois, les données de laboratoires sont variables et aucune certitude ne se dégage [TROTT K.R. 1981] [WILLIAMS M.V. 1985]. Il est probable que la plupart des mélanomes ont une radiosensibilité comparable à celle d'autres tumeurs

modérément radiosensibles, telles qu'un cancer du sein ou un sarcome. [TROTTI A. 1992.]

Cliniquement, des études non randomisées rapportent de meilleures réponses à l'irradiation en cas de doses élevées par fraction. [KONEFAL J.B. 1987]

L'équipe du Princess Margaret Hospital a proposé un protocole d'irradiation de 24Gy en trois fractions hebdomadaires dans différentes situations avec des résultats intéressants, mais rapporte des neuropathies radiques en territoire traité de cette façon. [JOHANSON C.R. 1983]

Il n'y a que trois essais comparant de façon contrôlée différentes irradiations :

- deux fractionnements différents ont été évalués pour 35 tumeurs chez 14 patients : 3 x 9 Gy contre 8 x 5 Gy / 2 semaines. Il y a eu 69 % de réponses complètes persistantes ; les résultats sont comparables dans les deux bras [OVERGAARD J. 1985]. Si l'hypothèse d'une meilleure efficacité des larges fractions est retenue, cet essai montre qu'il n'est pas nécessaire d'augmenter la dose par fraction au-delà de 5 Gy dans la perspective d'une meilleure tolérance des tissus sains ;
- le RTOG (Radiation Therapy Group) a comparé, chez 126 patients, 4 x 8 Gy hebdomadaires et 20 x 2,5 Gy en quatre semaines. Le taux de réponses complètes est de 24 % dans les deux bras [SAUSE W.T. 1991]. La durée des réponses, la taille des tumeurs ne sont pas bien précisées et les résultats semblent médiocres par rapport aux autres études. Ce dernier essai, malgré le choix d'une dose totale trop faible pour les doses élevées par fraction, a le mérite de démontrer l'efficacité relative de l'irradiation conventionnelle lorsque l'on souhaite épargner les tissus sains. [TROTT K.R. 1991]
- l' ESHO (European Society for Hyperthermic Oncology) a traité 134 tumeurs chez 70 patients avec une irradiation de 3 x 8 Gy ou 3 x 9 Gy en 8 jours, seule ou associée à une hyperthermie. Le contrôle local à deux ans est de 37 %. La différence est significative en faveur de l'adjonction de l'hyperthermie, 46 % contre 28 % et en faveur d la dose d'irradiation la plus élevée, 56 % contre 25 %. La survie à cinq ans est de 38 % si le contrôle local est obtenu. [OVERGAARD J. 1995]

La radiothérapie a diverses indications :

- irradiation du site de la tumeur primaire

- En cas d'inopérabilité seulement, une irradiation externe peut être proposée ;

- En cas de mélanome cutané sans exérèse complète possible, ou sans marge de sécurité possible, le contrôle local pourrait être amélioré par une irradiation complémentaire. [ABBATUCCI J.S. 1988]

- irradiation des aires ganglionnaires

- En cas d'évidement incomplet ou d'effraction capsulaire, une irradiation peut être discutée. [JOHANSON C.R. 1983]

- irradiation des métastases

- L'irradiation permet la palliation des douleurs et des signes fonctionnels dans une proportion élevée des cas. Les évaluations cliniques publiées permettent de déterminer des doses optimales. La palliation est obtenue moins souvent en dessous de 30 Gy (55 à 63 %) qu'au dessus (71 à 100 %) [KONEFAL J.B. 1988]. La dose par fraction ne semble pas intervenir car les résultats sont discordants.

La sédation des douleurs osseuses est obtenue dans 75 à 85 % des cas avec des réponses complètes évaluées entre 40 et 50 %.[KHAN M.S. 1984]

- métastases cérébrales

La fréquence des localisations cérébrales est estimée à 50 % au cours de l'évolution métastatique des mélanomes.

Une place particulière doit être faite au cas de métastases cérébrales isolées. Plusieurs études comparatives non randomisées montrent la supériorité en réponse et en survie de l'association exérèse et irradiation, sur la radiothérapie seule. [CHOI K.N. 1985]

L'irradiation palliative doit délivrer des doses suffisantes : 24 Gy en trois fractions ou 30 Gy en dix fractions ou 40 à 45 Gy en fractionnement classique.

En résumé, les modalités et les doses d'irradiation doivent s'inscrire dans une stratégie pluridisciplinaire concertée et seront adaptées selon deux types de critères :

- le but adjuvant, curatif potentiel ou palliatif, tenant compte du risque de complication plus élevé à long terme pour les doses élevées par fraction ;
- le volume irradié, la topographie, les organes critiques concernés.

Une proposition de doses résume le travail de synthèse réalisé par Delaunay et Maire :  
[DELAUNAY M.M. 1991]

Tableau X : Fréquence et dose de radiation selon le site de la tumeur

Site tumoral	Dose unitaire	Technique	Dose totale
<b>Cutané, sous-cutané, ganglionnaire :</b>	4 Gy	2 fois/semaine	44 à 48 Gy
- haut risque postopératoire	6 Gy	2 fois/semaine	36 à 42 Gy
- tumeur, récurrence, métastase	8-4-4 Gy	/3jours	16 Gy
Effet à court terme	4 à 6 Gy	2 fois/semaine	36 à 48 Gy
Effet à long terme			
<b>Face et cou :</b>	4 Gy	2 fois/semaine	44 à 48 Gy
	4,5 Gy	5 fois/semaine	45 Gy
<b>Abdomen, pelvis, thorax :</b>			
- grand volume	2 à 3 Gy	5 fois/semaine	30 à 40 Gy
- petit volume	4 à 6 Gy	2 fois/semaine	36 à 48 Gy
<b>Encéphale :</b>			
- effet à court terme	4 Gy	5 fois/semaine	20 Gy
- effet à long terme	3 Gy	5 fois/semaine	30 Gy
<b>Os, compressions :</b>	4 à 6 Gy	2 fois/semaine	24 à 36 Gy

[FERVERS B. 1998]

### **2.2.3. L'immunothérapie**

Les multiples protocoles proposés avec le BCG, *Corynebacterium parvum*, le lévamisole, n'ont pas été concluants. Actuellement sont utilisés les interférons, l'interleukine 2 et des lymphocytes activés dans les mélanomes métastatiques. En outre, des essais récents d'immunisation avec des préparations de cellules tumorales ont donné des premiers résultats encourageants mais le recul est encore insuffisant pour permettre de conclure. [FERVERS B. 1998]

L'Interféron-alpha et Interleukine-2 sont largement utilisés dans le traitement du mélanome malin. L'Interféron-alpha permet d'obtenir des taux de réponses objectives aux environs de 15 %, dont 5 % de réponses complètes. Certaines de ces réponses se maintiennent de façon durable. L'Interféron-alpha figure aujourd'hui au rang des produits dits actifs dans le traitement du mélanome malin.

L'efficacité de l'Interleukine-2 sur les modèles animaux a conduit, à la suite des premiers résultats de Rosenberg, à la multiplication des essais cliniques dans le mélanome malin. [TOURANI J-M]

### **2.2.4. Traitement adjuvant lorsqu'il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire**

Il n'y a pas de traitement adjuvant recommandé dans ce cas là.

- Options :
- Traitement dans le cadre d'un essai contrôlé.
  - Breslow > 1,5 mm et ≤ 4 mm : interferon alpha sous cutané pendant 18 mois
  - Breslow > 4 mm : interferon alpha haute dose (schéma de Kirkwood)

Surveillance. [Oncolor réseau de santé. Référentiels : mélanome cutané]

### **2.2.5. Traitement adjuvant lorsqu'il y a une atteinte ganglionnaire**

Lors de la présence d'une atteinte ganglionnaire, il n'y a pas non plus de traitement adjuvant.

- Options :
- Traitement dans le cadre d'un essai contrôlé.
  - Mélanome de la face et du cou, cervical : radiothérapie externe homolatérale +/- interféron.

- Interféron alpha haute dose (schéma de Kirkwood)

Surveillance.

[Oncolor réseau de santé.]

Toute adénopathie suspecte sera analysée et si son atteinte est confirmée histologiquement, un curage ganglionnaire doit être réalisé. Ce curage pourra être complété par une irradiation de l'aire ganglionnaire en cas d'effraction de la capsule ganglionnaire. Dans le cas des lésions muqueuses une exploration systématique, uni- ou bilatérale des aires ganglionnaires, même en l'absence de ganglion cliniquement palpable est conseillée.

[Faculté de Médecine-U.L.P.]

### **2.2.6. Traitement des formes métastatiques**

Les métastases de mélanomes peuvent apparaître dans n'importe quel organe ou tissu.

En cas de métastase révélatrice, la tumeur primitive doit être recherchée, si celle-ci demeure inconnue, l'attitude thérapeutique sera la même que dans le cas général (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie).

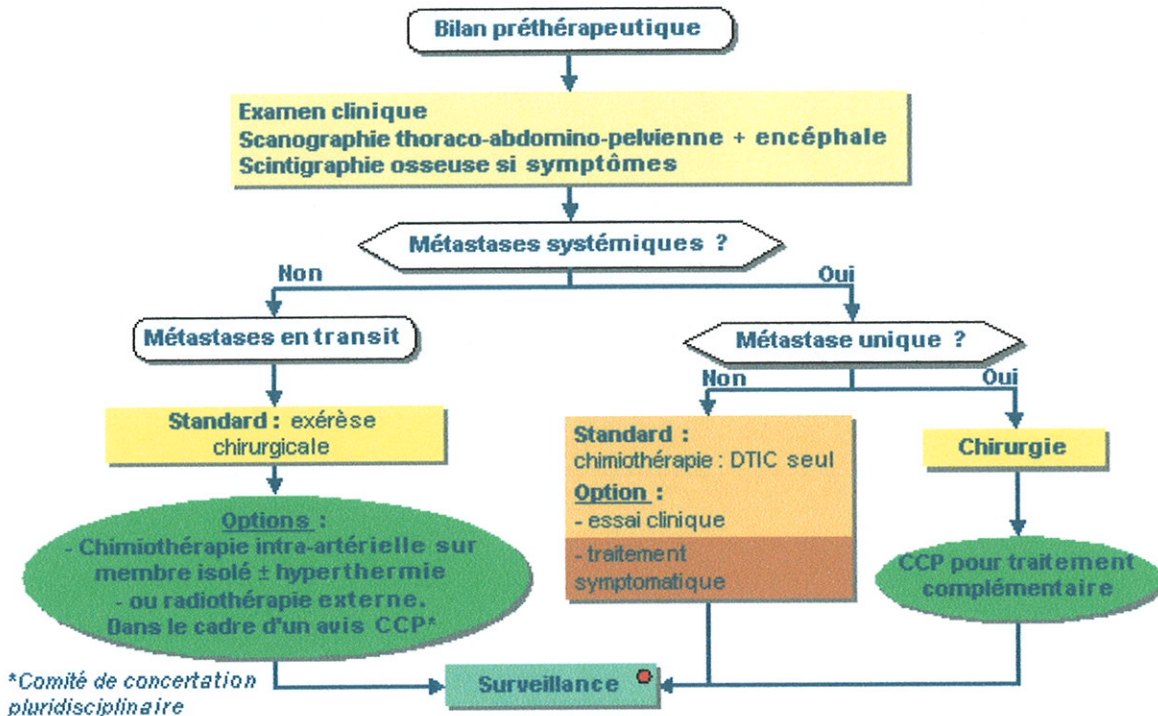
En dehors de quelques modes de présentation particuliers (métastases en transit, métastase unique résécable d'évolution lente), on considère qu'il n'y a pas de traitement curatif du mélanome métastatique.

Cependant, on trouve des patients vivant plus de cinq ans après le diagnostic de métastases. Cela représente un très faible pourcentage de cette population que l'on peut estimer inférieur à 10%.  
[BALCH C.M. 1992]

Certains traitements palliatifs, chimiothérapie et immunothérapie, permettent l'obtention de régression tumorales significatives dont la durée médiane est de 4 à 5 mois. [LEGHA S.S. 1989]  
[FERVERS B. 1998]



Schéma 5 : orientation du choix thérapeutique dans le traitement du mélanome.



[Oncolor réseau de santé.]

### 2.3. Surveillance de l'évolution

Des consultations de surveillance régulière sont indispensables pour dépister précocement une récurrence ou une évolution (métastases) et rechercher la survenue éventuelle d'un deuxième mélanome. Cette surveillance doit être prolongée au-delà de dix ans car des métastases tardives sont possibles.

Les examens cliniques ainsi que l'auto-surveillance par le patient doit se faire régulièrement et ceci durant toute la vie.

Tableau XI : Fréquence des examens de surveillance à réaliser en fonction de la tumeur.

Mélanome in situ	tous les 6 mois pendant 2 ans 1 fois par an à vie
Breslow < à 1,5 mm	tous les 6 mois pendant 10 ans 1 fois par an à vie
Breslow > ou égal à 1,5 mm Ou N+*	tous les 3 mois pendant 5 ans tous les 6 mois pendant 5 ans (N+*) puis 1 fois par an à vie
Maladie métastatique	surveillance clinique rythmée selon les symptômes et examens complémentaires en fonction des sites métastatiques

N+\* : Examen complémentaire en option (échographie ou tomodensitométrie).

[Oncolor réseau de santé.]

Pour les mélanomes cutanés, les taux de survie à 5 ans diminuent très rapidement quand l'épaisseur de la tumeur primitive augmente (de l'ordre de 98 % pour une profondeur de moins de 0,75 millimètre et de 37 % si elle est de plus de 3,5 millimètres).

Aux États-Unis, le programme SEER a montré que la survie à 5 ans (1979-1984) était de 80 % pour les Blancs des deux sexes. Ce taux de survie, qui est de 90 % quand les tumeurs sont localisées, tombe, à 50 % environ pour les tumeurs disséminées localement et à 12 % pour les sujets présentant des tumeurs éloignées. Le mélanome est ainsi un cancer grave quand il n'est plus localisé.

La classification anatomo-pathologique des mélanomes malins repose sur leur mode de croissance intra-épidermique. Pour un mélanome, une tumeur palpable ou surélevée traduit en général la présence d'une phase de croissance verticale et l'invasion du derme.

Le fait que les naevi puissent être les précurseurs des mélanomes malins cutanés a été suggéré par l'observation des traces de naevus dans 40 % des mélanomes.

De nombreuses recherches en cours tentent de définir des critères histologiques concernant les « précurseurs » des mélanomes.

Une petite proportion des naevi est congénitale. Les naevi congénitaux, et tout particulièrement ceux qui ont un diamètre supérieur à 2 cm présentent un risque élevé de transformation maligne au cours de la vie adulte et doivent faire l'objet d'une surveillance attentive.

En ce qui concerne les mélanomes malins cutanés, l'intérêt d'un diagnostic précoce et d'un traitement chirurgical initial bien conduit est primordial et a été confirmé par les études statistiques.

Mais il est cependant important de souligner que, contrairement à une notion très répandue d'extrême gravité et comme l'indiquent les taux de survie à 5 et 10 ans, le mélanome diagnostiqué précocement est une tumeur curable [INSERM. 1990.]

Donc, la surveillance repose sur l'examen clinique.

Une bonne information du patient doit encourager l'autosurveillance.

La surveillance clinique et l'autosurveillance sont indiquées dans tous les cas pendant toute la vie.

[FERVERS B.1998]

### **3. IMMUNOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DU MELANOME**

#### **3.1. Définition**

Le terme « immunothérapie » dérive du latin « *immunis* » qui veut dire exempt et de « *therapeia* » qui signifie « soin ». Ce terme désigne de façon générale les méthodes de traitement ayant pour but de modifier les moyens de défense naturelle de l'organisme, autrement dit le système immunitaire.

L'immunothérapie est un traitement qui a pour but de moduler l'activité du système immunitaire permettant à l'organisme de se défendre.

[Infocancer. Immunothérapie]

#### **3.2. Historique**

En cancérologie, l'objectif de l'immunothérapie est de stimuler le système immunitaire de défense de l'organisme, afin qu'il se défende contre les cellules cancéreuses. C'est une idée déjà ancienne car elle fut utilisée dès la fin du 19<sup>ème</sup> siècle. Des tentatives de « vaccination » contre les cellules cancéreuses ont été tentées et se sont périodiquement répétées, sans succès durable, avec parfois des accidents

Les premiers essais d'immunostimulation ont eu lieu avec le BCG et le lévamisole.

A partir des années 1960, des « manipulations immunitaires » ont commencé, avec des greffes de moelle osseuse, qui transfèrent des lymphocytes, cellules immunocompétentes, du donneur au receveur.

A la fin du 20<sup>ème</sup> siècle, les moyens disponibles se sont surtout accrus, avec l'isolement de substances produites au cours d'une réaction immunitaire (cytokines) et avec la possibilité de modifier des lymphocytes en dehors de l'organisme.

La différence fondamentale entre les agents infectieux et les cellules tumorales réside dans le fait que celles-ci dérivent des propres cellules de l'hôte. De ce fait, la majorité des grosses molécules des cellules cancéreuses existent dans les cellules « normales » de l'hôte et ne sont donc pas reconnues comme « étrangères » par le système immunitaire.

Cependant, dans quelques cas, les cellules cancéreuses expriment des molécules « spécifiques » ou « antigènes tumoraux » qui pourraient, alors, être reconnues. Malheureusement, très souvent ces antigènes ne sont pas exprimés à la surface des cellules et sont donc inaccessibles aux anticorps.

Toutefois le très important développement de nos connaissances en immunologie et l'isolement de nouvelles substances médiatrices de l'immunité (cytokines ou interleukines) dont la majorité peut être obtenue grâce au génie génétique expliquent le regain d'intérêt porté par les chercheurs. Aujourd'hui, l'immunothérapie est en train d'acquiescer une place importante dans le traitement du cancer.

[Infocancer. Immunothérapie]

### **3.3.L'immunothérapie « passive »**

C'est la technique la plus ancienne. Elle cherchait à apporter, au malade, des anticorps dirigés contre les cellules cancéreuses sur le modèle de la sérothérapie pour les maladies infectieuses.

Les premiers essais ont été réalisés dans les années 1890 par les professeurs Richet et Héricourt. Ces chercheurs injectaient des broyats de tumeurs à des animaux, puis recueillaient, quinze jours plus tard, leur sérum pour l'injecter aux malades, avec quelques résultats. Cette recherche a été, par la suite, abandonnée car, on n'a jamais réussi à isoler de tels anticorps. [Infocancer. Immunothérapie]

Nous ne parlerons pas des anticorps monoclonaux, car ils ne sont pas utilisés dans le traitement du mélanome.

### **3.4.L'immunothérapie « adoptive »**

Elle consiste à apporter au patient des cellules immunologiquement compétentes extérieures. Celles-ci peuvent être transférées par une greffe de moelle à partir d'un donneur « compatible » pour que ses cellules soient acceptées par le receveur. Cependant, cette compatibilité n'est jamais parfaite et les lymphocytes « T » du donneur réagissent contre les cellules du receveur, ses cellules normales et ses cellules cancéreuses.

Ce sont les réactions dites :

- ✓ « Du greffon contre l'hôte » qui peut être grave mais qui se contrôlent ;
- ✓ « Du greffon contre la tumeur » qui est un effet recherché.

Dans le cas des « autogreffes », les cellules immunitaires sont préparées en culture *in vitro*, le plus souvent à partir des lymphocytes du patient. Ceux-ci sont prélevés, sélectionnés, stimulés par divers traitements (par cytokines ou génie génétique), multipliés en culture pour en obtenir d'importantes quantités, réinjectés enfin au malade

[Infocancer. Immunothérapie]

La découverte de lymphocytes T infiltrant (TIL) les tumeurs et capable de détruire *in vivo* des cellules de mélanome a suggéré qu'un transfert passif de lymphocytes T activés *ex vivo* pourrait avoir un effet thérapeutique. [GHIRINGHELLI F. 2006]

L'immunothérapie adoptive par « TIL » « Tumor Infiltrating Lymphocytes » consiste à injecter au malade plusieurs milliards de lymphocytes T « cytotoxiques », spécifiques des antigènes de mélanome. Ces antigènes sont isolés à partir d'une tumeur ou de métastase. Les cellules isolées sont cultivées dans un laboratoire. Comme les cellules appartiennent au malade, on parle alors de système « autologue ».

Concrètement, dans le cas du mélanome, le médecin repère un ganglion à l'examen clinique ou à l'échographie. Le chirurgien effectue alors un curage ganglionnaire qui est ensuite envoyé de manière stérile à l'Unité de thérapie cellulaire et génique (UTCG). La technicienne de dermatologie accompagnée de l'ingénieur de l'unité prélève un fragment du ganglion. Après confirmation de l'anatomo-pathologiste, le fragment est placé en culture. Les lymphocytes sortent de la tumeur et se déposent au fond d'une plaque. Ils sont ensuite collectés et, pendant cinq semaines, placés dans un milieu particulier, ils se multiplient jusqu'à plusieurs milliards. L'étape suivante consiste à les réinjecter au patient en deux fois à un mois d'intervalle. Parmi ces milliards de cellules, certaines sont spécifiques du mélanome et détruisent les cellules malignes.

Pour les patients bénéficiaires de ce traitement, on observe déjà, sur un suivi de cinq ans, une augmentation de survie globale de plus de trois ans, ce qui est considérable. En outre, les effets secondaires sont quasiment inexistantes pour le patient.

L'immunothérapie adoptive par TIL est vraiment un espoir. C'est l'un des seuls protocoles de phase III en thérapie cellulaire. Si cette phase III est confirmée, le procédé pourra alors sortir de la recherche clinique et être appliqué n'importe où en France comme à l'étranger.

Les premières études cliniques réalisées aux USA au stade métastatique du mélanome ont obtenu un taux de réponse de l'ordre de 35 %, mais souvent avec des rechutes, amenant à discuter l'abandon de cette approche par immunothérapie adoptive. [Le mélanome info cancer]

Les premiers essais cliniques consistaient à injecter, en association avec des injections d'IL-2, des lymphocytes T provenant de la tumeur primaire et amplifiés par de fortes doses d'IL-2. Ces procédés ont entraîné environ 20 % de réponses objectives, mais l'expansion de lymphocytes T antitumoraux n'est possible que dans 40 % des cas. [ROSENBERG S.A. 1985]

Une nouvelle étude : « TIL »+ IL-2 versus IL-2 seule est en cours pour étudier l'effet préventif sur les rechutes et sur l'augmentation de la survie globale d'une injection de « TIL » réalisée en situation « adjuvante » pour prévenir l'évolution vers le stade métastatique.

Un essai portant sur l'injection de « TIL » autologues, obtenus à partir des ganglions envahis a démontré une interaction étroite entre le nombre de ganglions envahis par le mélanome et l'efficacité des « TIL » avec une augmentation significative de la survie globale dans la population TIL + IL-2 versus IL-2 seule lorsqu'un seul ganglion était envahi. [DRENO B. 2002]

De nouvelles techniques permettent de mieux sélectionner les lymphocytes T antitumoraux : ainsi,

- les TIL peuvent être cultivés avec des cellules tumorales autologues ou allogéniques pour augmenter leur spécificité antitumorale ;
- ils peuvent également être stimulés par des peptides issus d'antigènes tumoraux, pour induire une réponse clonale contre un antigène particulier ;
- enfin, la transfection (transfert de gènes d'un lymphocyte dans une cellule cible) des cellules tumorales avec des molécules de costimulation, comme CD80, permet aussi d'améliorer la sélection et la prolifération des lymphocytes T. [DUDLEY M.E.2003]

Greenberg et ses collaborateurs ont apporté la preuve de principe de la migration préférentielle intratumorale des TIL réinjectés, et de l'intérêt de modifier génétiquement les lymphocytes T pour allonger leur survie, souvent courte in vivo. [YEE C. 2002]

Le groupe français de Jotereau et Dreno a également mené un essai clinique de phase II/III sur 88 patients atteints d'un mélanome de stade III en adjuvant, testant l'efficacité d'une thérapie par TIL expandus ex vivo + IL-2, contre un traitement par IL-2 seule. Cette étude a montré le bénéfice thérapeutique, en survie sans récurrence, de la réinjection de TIL reconnaissant la tumeur autologue chez le sous-groupe de patients n'ayant qu'un seul ganglion envahi. [LABARRIERE N. 2002]

Enfin, l'intérêt de cette thérapeutique a été renouvelée par l'équipe de Rosenberg [DUDLEY M.E. 2002] : des patients ayant résisté à l'IL-2 ont été traités par transfert passif de lymphocytes sélectionnés pour leur capacité à reconnaître les cellules tumorales autologues après un prétraitement lympho-ablatif (cyclophosphamide + fludarabine). Ce traitement a entraîné 6 réponses objectives accompagnées d'effets auto-immuns sur 13 patients traités ; une prolifération oligoclonale de clonotypes antitumoraux a été observée in vivo, migrant au sein de la tumeur. Bien que non dénuée de toxicité, la réinjection de TIL accompagnés de CD4+ et de cytokines telles que l'IL-2 (IL-15 ou IL-7) après conditionnement non myelo-ablatif semble efficace dans le mélanome de stade IV, et mérite d'être de nouveau testée de façon contrôlée. [GHIRINGHELLI F. 2006]

Une nouvelle approche consiste en l'injection de clones dirigés contre des antigènes de mélanome, essentiellement Melan-A, tyrosinase. Des résultats préliminaires au stade métastatique ont été obtenus.

[Le mélanome info cancer]

### **3.5.L'immunothérapie « active » non spécifique d'antigène**

#### **3.5.1. Les anciens : le BCG et le lévamisole**

L'immunothérapie « active » revient à stimuler les propres défenses d'un individu pour l'aider à se débarrasser d'un cancer. Cette stimulation est non spécifique avec un produit comme le BCG (Immucyst®) ou le lévamisole (Le lévamisole a donné quelques résultats dans le traitement adjuvant du cancer du sein, du cancer du poumon et des leucémies. Il est utilisé, en association avec le 5-FU (Fluorouracil®), comme traitement adjuvant de cancers du côlon pour diminuer les risques de rechute). Ces médicaments ont montré une certaine efficacité.

[Infocancer. Immunothérapie]

Le BCG (Bacille de Calmette et Guérin) est une souche de bacille tuberculeux bovin atténué par cultures successives et utilisé pour la vaccination contre la tuberculose. Dans les années 1960-70, des observations suggérant que les sujets vaccinés par le BCG présentaient moins de tumeurs que les non-vaccinés n'ont pas été confirmées.

Le BCG entraîne aussi une stimulation immunitaire non spécifique et, à ce titre, il a été utilisé dans le traitement complémentaire des cancers comme immunothérapie, pour augmenter les défenses du malade contre sa tumeur. Les preuves d'une efficacité marginale mais significative,



après chimiothérapie ou radiothérapie initiale, ont été apportées dans le traitement des leucémies aiguës et des lymphomes malins. Dans ces indications, il s'administre sur de larges scarifications cutanées, répétées pendant plusieurs mois, qui assurent une pénétration modérée des bacilles, à travers la peau ainsi incisée superficiellement, dans l'ensemble de l'organisme et une stimulation des ganglions lymphatiques voisins qui peuvent être momentanément inflammatoires et sensibles. [Fnlcc. Le dictionnaire des cancers de A à Z.]

### 3.5.2. Les modernes : les cytokines

Ce sont des substances produites par des lymphocytes qui peuvent stimuler d'autres lymphocytes. Leur production permet de stimuler, de façon orientée, des lymphocytes du malade contre son cancer. [Infocancer. Immunothérapie]

#### 3.5.2.1. *Interleukine 2 – IL-2 (Proleukine)*

- *Généralités*



En 1985, Rosenberg publiait dans le New England Journal of Medicine les premiers résultats chez l'homme d'une approche thérapeutique apparemment révolutionnaire des cancers métastasés : l'immunothérapie adoptive. [ROSENBERG S.A. 1985]

Découverte en 1976 dans le surnageant des cultures des lymphocytes, l'interleukine-2 (IL-2) est une cytokine qui est un véritable « dopant » du système immunitaire. Elle induit une stimulation

et une prolifération des lymphocytes « T » activés et des cellules « NK ». L'IL-2 augmente leur activité cytotoxique. Elle stimule la prolifération et la différenciation des lymphocytes B et elle augmente la cytotoxicité des monocytes. Enfin, elle entraîne une cascade de sécrétion de multiples cytokines comme : l'interféron gamma, le « TNF », l'interleukine-1, l'IL-4, l'IL-6, etc. Ces cytokines ont, à la fois, des effets inhibiteurs et synergiques sur l'activité de l'IL-2.

Il a fallu attendre, comme pour l'interféron, les années 90 pour qu'elle puisse être obtenue par génie génétique en quantités suffisantes.

[Infocancer. Immunothérapie]

- *Son utilisation en cancérologie :*

- ✓ Le cancer du rein métastatique

Une réponse objective est obtenue dans 15 à 20 % des cas dont 5 % environ de réponse complète. Élément très encourageant, ces réponses complètes peuvent être de très longue durée, fait nouveau dans le traitement du cancer du rein, réputé comme peu sensible aux médicaments

- ✓ Le mélanome métastatique

L'IL-2 induit un taux de réponses globales d'environ 15% dont un faible pourcentage de réponses complètes.

[Infocancer. Immunothérapie]

- *Essais thérapeutiques dans le mélanome métastatique*

- ✓ Doses et modalités d'administration

- Le médicament est injecté soit par perfusion pendant 4 à 5 jours suivis d'un repos de 21 jours soit par voie sous-cutanée, généralement deux fois par jour pendant 4 à 6 semaines. Les doses utilisées sont d'un million d'unités/m<sup>2</sup>. [Infocancer. Immunothérapie]

✓ Résultats

○ Interleukine-2 seule

L'IL-2 a été utilisée seule dans peu d'études. Les résultats favorables initiaux n'ont pas été confirmés ultérieurement, ainsi le taux de réponse de 50% obtenu par Lotze et Rosenberg en 1986 sur 6 malades a diminué à 24% en 1989 lorsque 37 malades ont été traités. [LOTZE M.T. 1989.] [ROSENBERG S.A. 1989.]

○ Interleukine-2 + TIL ± cyclophosphamide

Des résultats spectaculaires (55% de taux de réponses) ont été obtenus par Rosenberg avec l'association d'IL-2 et de TIL. [ROSENBERG S.A. 1988.] En fait, la lourdeur et le coût de la méthodologie, les critères de sélection très sévères des maladies, le délai d'attente entre prélèvements et traitement sont des écueils de la méthode, d'autant que les bons résultats initiaux n'ont pas été confirmés.

De plus, Rosenberg et ses collaborateurs ont reçu pour la première fois l'autorisation d'utiliser chez l'homme des lymphocytes modifiés génétiquement. [ROSENBERG S.A. 1990] Un gène codant pour la résistance à la néomycine a été introduit dans les TIL par l'intermédiaire d'un rétrovirus. Le but n'était pas d'améliorer le taux de réponse, mais de vérifier qu'après réinjection les TIL allaient bien dans les sites tumoraux.

Le gène de résistance à la Néomycine a été retrouvé non seulement dans le sang mais également dans les tumeurs. La signification biologique de la détection de ce gène de résistance dans la tumeur deux mois après l'injection des TIL est difficile à apprécier. En effet, le gène de la résistance à la néomycine a été détecté par amplification génique, technique permettant de détecter une cellule sur un million.

L'étape ultérieure doit consister à insérer dans les TIL des gènes codant pour des substances à activité antitumorale, par exemple l'INF alpha, l'IL-2 ou le TNF.

Cette approche thérapeutique sophistiquée s'est poursuivie en transmettant dans les TIL non seulement un gène de résistance aux antibiotiques mais également le gène codant pour le TNF, afin d'amener au contact de la tumeur cette substance cytotoxique. Il est trop tôt pour se prononcer sur l'efficacité thérapeutique de cette approche sophistiquée. [DIETRICH P.Y.]

- Interleukine-2 + chimiothérapie
  - Cyclophosphamide : les études peu nombreuses ne modifient pas notablement les résultats obtenus avec l'IL-2 seule.
  - Dacarbazine : les taux obtenus par différentes équipes sont assez homogènes, un peu supérieur à 20% avec un taux de réponses complètes non négligeable. La toxicité de l'association est avant tout celle de l'IL-2. [DELAUNAY M.M. 1992]

- *Les effets secondaires possibles :*

La sévérité des effets secondaires et leur fréquence paraissent liées à la dose (maximum pour  $24 \times 10^6$  UI/m<sup>2</sup>) et au mode d'administration.

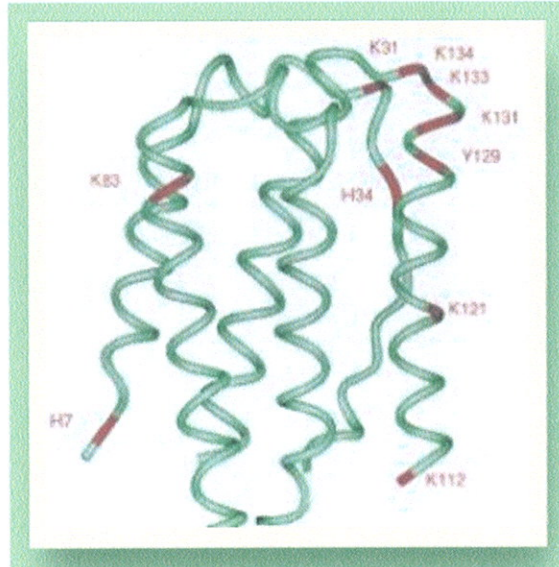
Ils sont fréquents mais en règle générale disparaissent rapidement. Ceux que l'on rencontre le plus souvent :

- ✓ Un état grippal avec de la fièvre et des courbatures,
- ✓ Des troubles cardiovasculaires, en particulier une baisse de la tension (hypotension),
- ✓ Des troubles de la fonction rénale (augmentation de la créatinine) avec une diminution de la quantité d'urine (oligurie), une augmentation du taux d'acide urique,
- ✓ Un essoufflement,
- ✓ Des nausées et des vomissements,
- ✓ Une baisse des globules rouges (anémie).

Il existe certaines contre indications à son emploi notamment en cas d'allergie grave.

[Infocancer. Immunothérapie]

### 3.5.2.2. Interféron alpha (Introna<sup>®</sup>, Roféron<sup>®</sup>A)



- *Sa découverte*

C'est une glycoprotéine (protéine sucrée) naturelle qui a été découverte en 1957. Cette année-ci, Isaacs et Lindenmann ont décrit une substance protéique permettant à un organisme infecté par un virus de devenir résistant vis-à-vis d'un autre virus, ils l'ont appelé « interféron ».  
[LINDENMANN J. 1957]

Il a fallu attendre les années 90 pour qu'il puisse être obtenu par génie génétique.  
[Infocancer. Immunothérapie]

L'activité antitumorale des interférons alpha leucocytaires est connue depuis 1960, mais c'est seulement depuis le clonage du gène de l'INF humain en 1984 que les INF recombinants ont pu être utilisés en thérapeutique. Plus de 30 sous-types d'INF alpha sont connus [GALVANI D.W. 1990.]. Deux sont actuellement employés dans le traitement du mélanome et ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché (A.M.M.) dans l'indication mélanome métastatique ; ce sont l'INF alpha 2a (ROFERON<sup>®</sup>) et l'INF alpha 2b (INTRONA<sup>®</sup>).

La fixation de l'INF alpha sur des récepteurs de la surface cellulaire provoque différentes actions biologiques dont la résultante est triple :

- antivirale
- antiproliférative
- et immunomodulante.

Cependant les mécanismes exacts de son action restent mal connus.

- *Son utilisation en cancérologie :*

- ✓ La leucémie myéloïde chronique (LMC)

La dose recommandée est de 9 millions d'UI/j par voie sous-cutanée pendant plusieurs mois. L'association de l'aracytine à l'IFN-alpha semble augmenter le taux de réponses cytogénétiques et donc la survie. [CHABANNON, C .Leucémie Myéloïde Chronique]

- ✓ Le myélome multiple

L'effet de l'IFN- alpha est en cours d'évaluation à 3 étapes de l'évolution de la maladie : pendant le traitement initial du myélome, en phase de plateau, et après auto ou allogreffe. [GROBOIS B., 2002]

- ✓ Les lymphomes folliculaires de bas grade

Même chez les patients prétraités par chimiothérapie, il induit entre 30 et 50 % de réponse. Ce médicament peut donc être considéré comme un traitement de seconde ou de troisième ligne dans certaines situations. [Infocancer. Immunothérapie]

- ✓ Les lymphomes cutanés

De 20 à 50 % des lymphomes cutanés répondent à un traitement d'IFN- alpha. Ces résultats sont obtenus avec des fortes doses (9 à 18 millions d'UI/j) administrées pendant plusieurs mois. [Infocancer. Immunothérapie]

- ✓ Le sarcome de Kaposi associé au SIDA

A très fortes doses (36 millions d'unités), l'IFN- alpha permet d'obtenir entre 15 et 40% de réponses. Ces fortes doses sont aggravées d'une toxicité inacceptable chez des patients souvent en mauvais état général. [Fncicc. Le dictionnaire des cancers de A à Z.]

✓ Le cancer du rein métastatique

L'IFN- alpha induit de 10 et 20 % de réponses avec une durée de réponse variant de 2 à 48 mois. La dose recommandée dans cette indication est de 9 à 18 millions d'UI 3 fois/semaine pendant 3 à 6 mois. [M.R.C.R.C.C. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma : early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Lancet 1999, 353, p. 14-17.]

✓ Le mélanome

De 8 à 26 % des patients porteurs d'un mélanome métastatique répondent à une monothérapie par IFN- alpha. Les doses recommandées se situent entre 9 et 18 millions d'UI/j sous cutané pendant 3 mois, suivi d'un traitement d'entretien. Ce taux de réponse est légèrement inférieur à celui obtenu avec la dacarbazine. [KIRKWOOD J.M. 1996]

INTRONA<sup>®</sup> (interféron alpha-2b), liste I et à prescription initiale hospitalière annuelle, se présente sous forme de solution injectable IV, SC. Il a pour indication dans le mélanome malin d'être utilisé en traitement adjuvant chez des patients dont la rémission a été obtenue par chirurgie, mais considérés comme à haut risque de rechute systémique, par exemple, les patients ayant une atteinte primaire ou secondaire des ganglions lymphatiques (clinique ou pathologique).

ROFERON<sup>®</sup>-A (interféron alpha-2a), est aussi en liste I et à prescription initiale hospitalière annuelle, mais se présente sous forme de solution injectable SC, IM. Ce médicament a aussi de nombreuses indications dont le mélanome malin de stade II (index de Breslow > 1,5 mm, sans atteinte ganglionnaire ni extension cutanée) et sans maladie décelable après exérèse chirurgicale.

[VIDAL 2001]

• *Essais thérapeutiques dans le mélanome métastatique*

La majorité des études a concerné le traitement des métastases non opérables.

✓ Doses et modalités d'administration

- Le médicament est injecté par voie sous-cutanée ou intra-musculaire, généralement trois fois par semaine. L'injection vespérale est souhaitable car elle améliore la tolérance. Les doses utilisées varient de 3 à 10 millions d'unités/m<sup>2</sup> [SPIEGEL R.J. 1987.]. Des contre indications à son emploi existent notamment



allergiques. Les formes « pégylées » permettent des administrations moins fréquentes.

[Infocancer. Immunothérapie]

Pour INTRONA<sup>®</sup>, la posologie est la suivante :

- Lors du traitement d'induction, l'interféron alpha-2b est administré par voie intraveineuse à la dose de 20 millions d'UI/m<sup>2</sup> par jour pendant 5 jours par semaine sur une période de 4 semaines ; la dose calculée d'interféron alpha-2b est ajoutée dans une solution de chlorure de sodium à 0,9% et administré en perfusion de 20 minutes.
- Lors du traitement d'entretien, la dose recommandée est de 10 millions d'UI/m<sup>2</sup> administrée par voie sous-cutanée, 3 jours par semaine tous les 2 jours pendant 48 semaines.

Un traitement adjuvant à faible dose de ROFERON<sup>®</sup>-A prolonge l'intervalle libre sans récurrence chez des patients atteints d'un mélanome malin (épaisseur de la tumeur > 1,5 mm) sans métastase ganglionnaire ou à distance, après exérèse.

La posologie recommandée est la suivante :

- ROFERON<sup>®</sup>-A doit être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire à la dose de 3 millions d'UI, 3 fois par semaine pendant 18 mois, en commençant au plus tard 6 semaines après l'intervention chirurgicale. En cas d'intolérance, la posologie devra être diminuée à 1,5 millions d'UI 3 fois par semaine. [VIDAL 2001]

#### ✓ Résultats

##### ○ INF alpha en monothérapie

Les taux de réponses sont de l'ordre de 8 à 26% [GRÖHN P. 1989.]. Les réponses sont principalement obtenues sur les métastases des parties molles. Toutefois, des régressions de métastases pulmonaires ou hépatiques sont observées [LEGHA S.S.1987.]. En revanche, les INF alpha n'ont aucune efficacité sur les métastases cérébrales et ces sites constituent un critère d'exclusion des essais. L'efficacité peut être retardée et certaines réponses surviennent après 2 à 3 mois de traitement. L'efficacité ne semble pas modifiée par les chimiothérapies antérieures. La durée des réponses est en général de quelques mois, exceptionnellement quelques années.

##### ○ INF alpha et Dacarbazine



L'association à la Dacarbazine a fait l'objet de plusieurs études. [MULDER N.H. 1990]. La dacarbazine a été utilisée soit à la dose de 250 mg/m<sup>2</sup> pendant 5 jours, soit en administration unique à la dose de 800 mg/m<sup>2</sup> ; les administrations étant répétées toutes les 3 à 4 semaines. L'INF alpha a été administré à des doses supérieures à 9 millions d'unités journalières ou hebdomadaires. Les taux de réponses pour les séries supérieures à 20 malades ont varié entre 20 et 30 %. Ces taux semblent un peu supérieurs à ceux de l'INF alpha utilisé seul, mais il manque des études réellement comparatives. La toxicité de l'association est acceptable et le traitement peut être ambulatoire.

- INF alpha et autres chimiothérapies

Les INF alpha ont été principalement associés à la vinblastine et au cisplatine. Cette dernière association semble la plus intéressante mais les résultats concernent de courtes séries et le taux de réponse reste faible entre 10 et 27% [RICHNER J., CERNY T., JOSS R.A. 1989]. Les INF alpha ont été utilisés plus rarement avec des polychimiothérapies.

- INF alpha et IL-2

L'association de l'INF alpha avec l'IL-2 donne entre 0 et 33% de réponses selon les séries et avec d'exceptionnelles rémissions complètes. La toxicité importante de l'association a justifié des essais administrant les deux médicaments par voie sous-cutanée en ambulatoire, les résultats sont pour l'instant médiocres. [ATZPODIEN J. 1990.]

- Autres associations

Les associations à des anticorps monoclonaux ou à l'INF gamma demeurent du domaine expérimental et les résultats chez l'homme ne sont pas exploitables.

- *Les effets secondaires possibles :*

Les effets secondaires sont constants et sont fonction de la dose et de l'âge, et la surveillance doit être très attentive chez le sujet âgé. [QUESADA J.R. 1986.]

Ils sont, le plus souvent rapidement régressifs. Les problèmes les plus fréquemment rencontrés sont :

✓ Un état grippal avec de la fièvre et des courbatures, frissons peut apparaître 2 à 3 heures après l'injection lors des premières injections. Cette toxicité initiale diminue malgré la poursuite du traitement en 1 à 2 semaines (le paracétamol atténue les symptômes sans altérer l'efficacité).

✓ Vers le 2<sup>ème</sup> mois apparaît une asthénie, une anorexie, un amaigrissement, parfois un ralentissement psychomoteur entraînant une diminution des activités.

[DELAUNAY M.M. 1992]

✓ Une baisse des globules blancs (leuco neutropénie)

✓ Une baisse des plaquettes (thrombopénie)

✓ Un état dépressif

✓ Des atteintes des nerfs.

[Infocancer. Immunothérapie]

• *Les contre-indications :*

INTRONA<sup>®</sup> et ROFERON<sup>®</sup>-A ont des contre-indications communes, à savoir :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Affection cardiaque sévère préexistante.
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère (et médullaire pour ROFERON<sup>®</sup>-A), y compris les troubles causés par les métastases.
- Epilepsie et/ou atteinte des fonctions du système nerveux central.
- Etat psychiatrique sévère préexistant ou antécédent de désordre psychiatrique sévère.
- Hépatite chronique avec cirrhose hépatique décompensée.
- Hépatite chronique récemment traitée ou en cours de traitement par des agents immunosuppresseurs, à l'exception d'une corticothérapie de courte durée.

- Hépatite auto-immune ou antécédents de maladie auto-immune ; patients transplantés. (pour INTRONA<sup>®</sup>)
- Troubles thyroïdiens préexistant sauf s'ils sont contrôlés par des traitements conventionnels. . (pour INTRONA<sup>®</sup>)
- L'alcool benzylique, qui est un excipient de ROFERON<sup>®</sup>-A solution injectable, a été associé dans de rares occasions à des cas de toxicité potentiellement fatale chez des enfants jusqu'à l'âge de 3 ans. Ainsi, ROFERON<sup>®</sup>-A solution injectable ne doit pas être utilisé chez les nourrissons ou les jeunes enfants.

### 3.5.2.3. *Tumor Necrosis Factor (TNF)*

- *Généralités*

Le « tumor necrosis factor » ou cachectine ou encore TNF alpha est une hormone polypeptidique de 17kD qui partage avec la lymphotoxine ou TNF bêta 30 % d'acides aminés communs. [WAKEFIELD P.E. 1991] Ces deux cytokines, sous dépendance génétique distincte, sont produites par des cellules différentes. L'activité antitumorale du TNF est liée d'une part à un effet cytotoxique direct, d'autre part à une action sur la vascularisation, finalement responsable d'une nécrose tumorale.

- *Essais thérapeutiques dans le mélanome métastatique*

Le TNF n'a, semble-t-il, été utilisé qu'en association avec d'autres lymphokines dans le mélanome métastatique. Sept patients ont été traités par TNF alpha + interféron gamma. Aucune réponse n'a été observée et les effets secondaires ont été majeurs

- *Effets secondaires*

Ils sont parfois sévères et apparemment dose-dépendants :

- ✓ Hypotension artérielle,
- ✓ Fièvre, Frissons,
- ✓ Diarrhée,
- ✓ Anorexie,
- ✓ Plus rarement convulsions.

- ✓ Une cardiomyopathie a été rapportée après 3 mois de traitement,
- ✓ Les injections locales sont limitées par la douleur locale, l'érythème et l'œdème.

Biologiquement, des anomalies hématologiques (thrombopénie, neutropénie) et hépatique ont été décrites. [HEGEWISCH S. 1990] [DELAUNAY M.M. 1992]

### **3.6.L'immunothérapie « active » spécifique d'antigène : la vaccination proprement dite**

Les tumeurs sont constituées de cellules de l'organisme, c'est-à-dire de cellules du « soi », devenues anarchiques. Il est donc difficile de détruire ces cellules tumorales sans affecter les cellules saines.

Ces dernières années, des progrès en oncologie ont permis la découverte de molécules présentes à la surface des cellules tumorales et absentes des cellules saines : les marqueurs tumoraux.

Dès lors, il est devenu possible de considérer ces molécules comme des antigènes utilisables pour la vaccination et d'apprendre au système immunitaire à reconnaître et à détruire les cellules porteuses de ces antigènes. C'est le principe des vaccins « anti-cancers ». Les premières applications commencent à poindre dans le domaine de la vaccination thérapeutique, et il devient envisageable d'élaborer pour l'avenir des vaccins à visée préventive pour les individus à risque (cancer familiaux).

La vaccination consiste à injecter un ou plusieurs antigènes tumoraux, sous différentes formes, afin de stimuler une réponse immunitaire T in vivo. Les approches de la thérapie adoptive ou passive consistent, quant à elles, à injecter des lymphocytes T spécifiques d'antigènes de la tumeur, générés ex vivo par une culture appropriée.

Ces traitements d'immunothérapie active consiste à stimuler l'immunité des patients atteints de cancers, afin non seulement d'éliminer la tumeur, mais aussi de générer une mémoire immunitaire capable de prévenir les récurrences.

✓ Le concept de la vaccination anti-mélanome

Il existe plusieurs options théoriques.

- Il peut s'agir d'injecter des lysats de cellules mélaniques irradiées en sous-cutané. C'est l'approche « multi antigènes »
- L'autre option consiste à injecter des peptides spécifiques obtenus après identification de certains antigènes du mélanome. L'objectif est ainsi d'induire une réponse immunitaire spécifique anti-mélanome. Les antigènes de tumeur du mélanome sont :
  - Des antigènes de différenciation mélanocytaire (antigènes associés aux tumeurs) : tyrosinase, gp 100, Melan-A /MART-1, gp 75
  - Des antigènes spécifiques de tumeur (antigènes embryonnaires) : «Melanoma Associated Antigen» MAA : Mage-1, Mage-2, Mage-3, Bage, Gage-1, Gage-2, Muc-1, Rage-1, NA-17.

✓ Aujourd'hui, on peut schématiquement distinguer 4 générations de vaccins dans le mélanome.

➤ Première génération : les vaccins « multi-antigènes »

Ils sont constitués par le broyat de cellules tumorales irradiées. Ils ont ainsi l'avantage d'être constitués de plusieurs antigènes de tumeurs ce qui augmente les chances de pouvoir a priori correspondre à l'une des populations T cytotoxiques présentées par le malade. En revanche, ces antigènes sont présents en petites quantités généralement ce qui en limite l'action activatrice. Ces broyats tumoraux, injectés au malade en sous-cutané ou intradermique, proviennent soit du malade lui-même (système autologue), soit d'une lignée tumorale allogénique.

L'action « stimulatrice » du broyat tumoral sur les cellules lymphocytaires T peut être augmentée en ajoutant à ce dernier un « adjuvant immunitaire », comme le BCG.

➤ Deuxième génération : les vaccins à antigènes spécifiques

Les vaccins à antigènes spécifiques reposent sur le principe de l'injection d'un seul antigène de tumeur au malade. Les protocoles d'essais cliniques ont essentiellement été réalisés avec les peptides Mage-3, Mage-1, Melan-A/Mart-1, NA-17, tyrosinase et NY-SO1.

Ils induisent de ce fait une importante activation lymphocytaire T cytotoxique. En revanche, leur utilisation est soumise à 2 conditions :

- Une restriction à certains groupes tissulaires « HLA » :
  - HLA A1 pour NA-17 (Melan-A<sup>®</sup>)
  - HLA A2 pour Mage-1,[OTTAVIANI S. 2005]
- L'expression par la tumeur ou la métastase, de l'antigène correspondant au peptide que l'on veut injecter.

Il faut donc que la lésion soit accessible à une biopsie qui permet d'identifier la présence ou non de l'antigène. Ce qui peut limiter les possibilités de faire bénéficier un malade d'un vaccin.

Depuis le clonage de MAGE-1 (melanoma-associated antigen 1), le premier antigène de tumeur identifié comme pouvant être reconnu par les lymphocytes T, de nombreux autres antigènes de tumeur ont été caractérisés. Des peptides provenant de ces antigènes peuvent être présentés par les molécules du CMH et induire une réponse immunitaire : les peptides caractérisés à l'heure actuelle proviennent essentiellement de protéines hyperexprimées ou mutées, ou de protéine de différenciation, et se lient essentiellement à la molécule HLA-A0201, la plus représentée chez les sujets caucasiens.

Dans les essais cliniques, les peptides sont utilisés seuls ou, pour augmenter leur immunogénicité, en association avec des cytokines (IL-2, IL-12, GM-CSF) ou des adjuvants (QS-21, adjuvant incomplet de Freund, ligands des récepteurs Toll) [PARMIANI G. 2002]. Ces vaccinations donnent une réponse immunologique chez certains patients, avec production de lymphocytes T CD8 spécifiques ; ceux-ci sont détectables par la technique des tétramères, ou par des tests in vitro de type ELISPOT IFN $\gamma$ , permettant de mettre en évidence des lymphocytes T spécifiques d'un

antigène soit en recherchant leur capacité à se lier à un complexe CMH/peptide, soit en déterminant leur capacité à produire de l'IFN $\gamma$  après stimulation par le peptide. [DANIEL E. 2003]

D'après les résultats de plusieurs essais thérapeutiques, il semble que l'importance de la réponse immunologique soit corrélée aux réponses cliniques [LONCHAY C. 2004]. L'utilisation d'anticorps anti-CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associated-4) montre une potentialisation de l'efficacité thérapeutique des vaccinations, mais au prix de réactions auto-immunes importantes (colites, uvéites, vitiligo) [SANDERSON K. 2005].

Le problème de la vaccination peptidique repose :

- sur l'instabilité des peptides,
- sur la nécessité de réaliser le typage HLA du patient,
- sur la nécessité de connaître le profil antigénique de la tumeur autologue.

La vaccination par protéine de tumeur pallie ce problème et permet de développer une réponse polyclonale : des essais, effectués avec l'antigène tumoral NY-ESO-1 en association avec un adjuvant, montrent que ce protocole permet d'obtenir des réponses immunologiques et semble ralentir l'évolution tumorale. [DAVIS I.D. 2004] [GHIRINGHELLI F. 2006]

### ➤ Troisième génération : les vaccins à « cellules dendritiques »

Une des stratégies étudiées, particulièrement attractive, dans l'immunothérapie des cancers, se fonde sur le recours aux cellules dendritiques, pivot de l'induction de la réponse immune.

Présentes dans tous les organes, ces cellules sont des sentinelles chargées de repérer un adversaire et d'en présenter des fragments (des antigènes), notamment tumoraux, aux lymphocytes T dits tueurs. L'idée est de charger ces cellules dendritiques en antigènes tumoraux, puis de les réinjecter aux patients pour stimuler leurs défenses antitumorales.

Les cellules tumorales expriment à leur surface des antigènes de tumeurs reconnus par les lymphocytes. Ces antigènes sont souvent insuffisamment immunogènes pour stimuler une réponse conduisant au rejet de la tumeur. L'identification des antigènes tumoraux définis sur un plan moléculaire, des progrès importants sur la connaissance des mécanismes de leur présentation aux cellules immunocompétentes, et la mise au point de méthodes d'évaluation des réponses immunes

ont permis le développement de nouvelles stratégies de thérapie anti-tumorale, en particulier celle qui fait appel aux cellules dendritiques [MOTTA I. 2001]

Le mélanome est une des tumeurs les mieux adaptées à une approche de vaccination antitumorale en raison de l'existence chez les patients d'une réponse immunitaire assurée par des lymphocytes T cytotoxiques dirigés contre différents antigènes de tumeur.

Après plusieurs tentatives peu contributives de vaccinations utilisant des peptides synthétiques, deux équipes rapportent des résultats extrêmement encourageants en utilisant deux nouvelles approches.

Nestle. [NESTLE FO, ALIJAGIC S, GILLIET M. 1998] (Zurich, Suisse, Mannheim et Münster, Allemagne) ont utilisé des cellules dendritiques autologues isolées à partir du sang des patients, incubées *in vitro* en présence d'un lysat de tumeur, ou d'un cocktail de peptides synthétiques d'antigènes tumoraux sélectionnés pour être présentés par les HLA respectifs des patients. Les cellules dendritiques ont été directement injectées en association avec du KLH Keyhole Limpet Hemocyanine (activateur T), au niveau des ganglions inguinaux. Plusieurs injections ont été réalisées. Cette vaccination a été bien tolérée et aucun signe d'auto-immunité n'a été décelé chez les patients. Une réponse immunitaire spécifique du KLH et des peptides tumoraux injectés a été décelée chez 11 des 16 patients vaccinés. Dans 5 cas, une réponse tumorale a été obtenue avec régression des métastases au niveau de différents organes.

La deuxième approche développée par l'équipe de S. Rosenberg [ROSENBERG SA.1998] (Bethesda, MD, USA) a été d'utiliser un peptide synthétique modifié de l'antigène de tumeur gp100 afin d'augmenter son affinité pour la molécule présentatrice HLA A2. Les patients ont reçu des injections répétées de peptides synthétiques associées ou non à une immunothérapie par interleukine-2. 91% des patients vaccinés ont développé une réponse immunitaire à type de précurseurs de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques de l'antigène mais aucune régression clinique n'a été observée. Dans le groupe de patients recevant de l'IL-2, 42 % des patients ont eu une régression tumorale avec un recul de 2 à 6 mois. Il faut noter, dans les études antérieures, que le traitement par l'IL-2 seule n'entraîne une réponse clinique significative que chez moins de 20 % des malades. Ces résultats montrent que l'induction d'une réponse immunitaire spécifique de tumeur n'est pas forcément corrélée à une régression tumorale et qu'il est nécessaire d'associer la vaccination peptidique à une immunostimulation non spécifique adjuvante par l'utilisation de cellules dendritiques ou par de l'IL-2. Il est intéressant de noter que, dans ce cas, il est possible d'obtenir chez les patients d'authentiques réponses immunitaires spécifiques d'antigènes du soi, non mutés, mais associés aux tumeurs comme c'est le cas pour la gp100.



L'utilisation des cellules dendritiques repose sur le fait que ces cellules sont d'excellentes cellules présentatrices d'antigènes. Elles sont capables d'internaliser des antigènes et de les présenter aux lymphocytes T dans un contexte HLA de classe II pour les lymphocytes « CD4 » et HLA de classe I pour les lymphocytes cytotoxiques. Cette activation du lymphocyte T fait, par ailleurs, intervenir des molécules co-stimulatrices, tels que le CD40-CD40L et le B7-CD28.

Le principe de la mise au point du traitement repose sur la culture *in vitro* de cellules CD34 ou de monocytes isolés à partir du sang du malade (cytaphérèse) en présence de cytokines comme le GM-CSF et l'IL-13.

Les cellules dendritiques différenciées obtenues sont ensuite « chargées » *in vitro* avec un ou plusieurs peptides. Ces cellules dendritiques, « chargées », deviennent alors d'excellentes cellules activatrices des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques du peptide lorsqu'elles sont réinjectées au malade, en intradermique, sous-cutané ou intra-ganglionnaire. [Le mélanome info cancer]

Les cellules dendritiques murines chargées avec des antigènes tumoraux peuvent induire une protection antitumorale, voire une régression tumorale. [THURNER B. 1999] [CHANG A.E. 2002]

Le premier type de cellules dendritiques étudié a été la cellule dendritique myéloïde, cellules de Langerhans (typiquement épidermique) ou la cellule dendritique interstitielle (typiquement dermique). Suivant leur état de maturation, ces cellules sont capables d'induire une tolérance (stade « immature ») ou d'activer les lymphocytes (stade « mature ») via une production d'IL-12.

L'autre type de cellules dendritiques est représenté par « les cellules dendritiques plasmacytoïdes », capables de produire rapidement de grandes quantités d'IFN $\alpha$  après contact viral. Ces cellules participent à l'immunité innée, en contrôlant les infections virales, et à l'immunité acquise, par induction d'une réponse T. [SHORTMAN K. 2002]

La découverte des cytokines (notamment le GMCSF, le TNF $\alpha$ , l'IL-4 et l'IFN $\alpha$ ) a rendu possible la différenciation de ces cellules et/ou leur expansion *ex vivo*, à partir de monocytes ou de cellules souches hématopoïétiques circulantes, afin de tester leur intérêt en immunothérapie anticancéreuse [SHORTMAN K. 2002]. Ces cellules peuvent être sensibilisées aux antigènes tumoraux par chargement direct, sur les molécules du CMH de classe I et II, de peptides synthétiques spécifiques, ou par chargement indirect de corps apoptotiques ou d'exosomes

tumoraux (cross priming) [WOLFERS J. 2001]. Les atouts de l'utilisation de ces peptides tumoraux sont la non-nécessité de prélèvement de cellules tumorales et la possibilité d'un suivi immunologique des lymphocytes T spécifiques par ELISPOT ou monitoring par tétramères. En revanche, le typage HLA du patient est obligatoire, et il existe un risque d'immunosélection potentielle de variants tumoraux CMH classe I négatifs ou de perte d'épitopes.

L'utilisation de cellules tumorales comme source d'antigène présente quant à elle l'avantage d'induire des réponses immunitaires polyclonales contre des antigènes inconnus ou privés. En revanche, elle nécessite l'accès aux cellules tumorales et l'établissement d'une culture primaire de cellules tumorales autologues. Pour remédier à ce problème, certains ont utilisé des lignées allogéniques « certifiées », afin de standardiser le traitement d'un patient à l'autre.

Dans la plupart des études pilotes qui incluent une centaine de patients, des réponses immunologiques avec apparition de lymphocytes T spécifiques sont retrouvées, qui s'accompagnent toutefois de moins de 15% de réponses cliniques objectives. Seule l'équipe de Banchereau [BANCHEREAU J. 2001] a rapporté une stabilisation ou une régression chez 10 patients sur 18 porteurs de mélanomes métastatiques HLA-A2, traités avec des cellules dendritiques dérivées des cellules CD34+ et chargées avec des antigènes MAGE-3, MART-1, tyrosinase et Gp100 ; ces réponses sont corrélées aux réponses biologiques mesurées par ELISPOT IFN $\gamma$ .

Afin d'améliorer la présentation antigénique des cellules dendritiques, on peut induire une fusion entre les cellules dendritiques et les cellules tumorales [PACZESNY S. 2003], ou encore transfecter les cellules dendritiques avec l'ARN des cellules tumorales ; toutefois, ces techniques ont donné encore peu de résultats.

L'équipe de Zitvogel L. a, quant à elle, utilisé des exosomes dérivés de cellules dendritiques : il s'agit de vésicules, secrétées par les cellules dendritiques lors de leur différenciation, exprimant les molécules de CMH-I et -II, la protéine hsp70 et des molécules de costimulation, ce qui les rend capables de présenter des antigènes tumoraux. Ces exosomes ont été chargés avec des peptides restreints par les molécules du CMH classe I et II tumoraux : la vaccination avec ces vésicules standardisables s'est révélée efficace *in vitro*, et encourageante *in vivo*. [WOLFERS J. 2001] [ESCUDIER B. 2005] [GHIRINGHELLI F. 2006]

➤ Quatrième génération : les vaccins à partir de cellules tumorales modifiées

La cellule tumorale mélanique contourne le système immunitaire

- en produisant des cytokines immunosuppressives,
- en masquant ses antigènes de tumeur,
- en n'exprimant pas les molécules de co-activation ou les antigènes de classe I ou II.

La réponse « cytotoxique T » se trouve, de ce fait, inopérante car « bloquée ».

Le principe du vaccin par cellule tumorale consiste donc à injecter au malade, en sous-cutané ou intradermique, des cellules tumorales autologues irradiées dont le profil phénotypique a été modifié pour la rendre accessible aux lymphocytes T cytotoxiques. C'est ainsi que les cellules tumorales peuvent être transfectées par :

- Des cytokines IL7, IL2 et IL12 ;
- Le GM-CSF qui active les macrophages ;
- Des antigènes de classe I, II, l'antigène BL7 permettant ainsi la reconnaissance des antigènes de tumeur par la cellule cytotoxique.

[Le mélanome info cancer]

La vaccination par cellules tumorales consiste à injecter des cellules tumorales autologues ou allogéniques inactivées, associées à un adjuvant, dans le but de potentialiser la réponse immunitaire.

L'utilisation de cellules tumorales autologues est conceptuellement satisfaisante, car elle est à même d'entraîner une réponse immunitaire polyclonale. Néanmoins, il faut noter que l'extraction et la purification de cellules tumorales présentent des difficultés techniques, et parfois seuls des macrophages ou des fibroblastes sont sélectionnés. Par ailleurs, à l'heure actuelle, cette technique n'a pas montré d'efficacité dans le mélanome : ainsi, Berd [BERD D. 2002] n'obtient que 12% de réponses contre des mélanomes métastatiques.

La découverte d'antigènes communs exprimés par les mélanomes et la difficulté que représente la purification de cellules tumorales ont conduit à utiliser en thérapeutique des lignées allogéniques de mélanome portant des antigènes fréquemment exprimés. Deux vaccins cellulaires établis à partir de lignées allogéniques semblent montrer une efficacité en situation adjuvante, et à un moindre niveau en situation métastatique, dans des études de phase II [MITCHELL M.S. 1995]

[HSUEH E.C. 2002] ; ils sont actuellement en cours de validation dans le cadre d'une étude de phase III.

La découverte que la transfection de cellules tumorales par un gène codant pour une cytokine (IL-2, IFN $\alpha$ , GM-CSF, IL-12...) pouvait rendre ces cellules plus immunogéniques dans des modèles animaux a déclenché le lancement d'essais thérapeutiques : leurs résultats sont toutefois décevants pour l'instant [PARMIANI G. 2000], sauf en ce qui concerne l'utilisation de cellules transfectées avec le gène codant pour le GM-CSF, qui s'accompagne de fortes réponses immunologiques locales et dans les tumeurs, et de quelques réponses cliniques. [SOIFFER R. 2003]

✓ Des premiers résultats encourageants...

Les études cliniques réalisées avec ces différents vaccins de première et deuxième génération, au stade métastatique, portent sur un nombre limité de patients avec actuellement un taux de réponse moyen de l'ordre de 20%. Ces réponses sont surtout obtenues sur des sites cutanés, ganglionnaires pulmonaires et hépatiques. Fait intéressant et spécifique à la vaccination, des durées de réponse prolongée (supérieures à 2 ans) ont été notées.

Le délai de la réponse clinique, contrairement aux chimiothérapies, la régression clinique n'apparaît le plus souvent qu'après une phase de stabilisation pouvant durer 3 à 4 mois, voire plus.

La tolérance est en général bonne. Les effets secondaires notés étant essentiellement une rougeur au site d'injection et des réactions auto-immunes type vitiligo (décoloration de la peau).

[Le mélanome info cancer]

Malgré la multitude d'essais thérapeutiques de vaccination anti-mélanome, aucun protocole n'a obtenu de résultats assez convaincants pour modifier la thérapeutique actuelle du mélanome.

[GHIRINGHELLI F. 2006]

Un des problèmes de l'immunothérapie par vaccination réside dans la conception des essais cliniques. Les patients sont souvent inclus à un stade trop avancé, avec pour conséquences :

- un état d'immuno-suppression relatif, ce qui ne favorise pas la vaccination,
- des sorties précoces de protocoles à cause de l'avancée de la maladie, alors que l'induction *in vivo* d'une réponse immunitaire prend du temps.

D'autres problèmes proviennent de la nature même de ces vaccins :

- les cibles antigéniques sont encore limitées,
- la tolérance immunitaire vis-à-vis du « soi » est difficile à surmonter,
- il n'existe pas de bons modèles animaux.

#### **DEMAIN...**

L'immunothérapie a donc plusieurs cibles potentielles :

- ✓ Le renforcement de l'activation lymphocytaire par injection d'interleukine-2 seule ou associée.
- ✓ L'injection de lymphocytes activés « TIL » (Tumor Infiltrating Lymphocytes) avec ou sans interleukine 2.
- ✓ L'éducation puis ré-injection des cellules dendritiques après leur mise en contact *in vitro* avec des peptides tumoraux ou des fragments de cellules tumorales en voie de destruction.
- ✓ La fusion de cellules dendritiques et de cellules tumorales autologues avec réinjection au patient.
- ✓ L'injection sous cutanée d'exosomes (fragments membranaires provenant des cellules dendritiques en culture activées par l'antigène tumoral).

Ces modalités font l'objet de recherches actives chez l'animal et d'essais cliniques de phase I-II.

[Infocancer. Immunothérapie]

## CONCLUSION

Le mélanome est une pathologie de plus en plus fréquente, sévère, pour laquelle les traitements antitumoraux standards sont peu efficaces. Etant donné la chimiorésistance et la radiorésistance intrinsèque de cette tumeur, de grands espoirs se portent sur les techniques d'immunothérapie.

Les premières chimiothérapies anticancéreuses étaient peu ciblées, autrement dit, elles s'attaquaient aux cellules cancéreuses mais pas uniquement, de nombreuses cellules saines étant également détruites par ces substances particulièrement efficaces mais peu sélectives.

Aujourd'hui, la recherche développe des médicaments plus intelligents, plus ciblés et qui peuvent emprunter une voie indirecte pour attaquer la cellule cancéreuse plutôt que de la détruire directement, de façon agressive et plus ou moins spécifique. Un exemple très parlant est celui de l'angiogenèse, autrement dit de la formation de nouveaux petits vaisseaux sanguins dont la tumeur a besoin pour croître. Il suffirait qu'un médicament bloque cette angiogenèse qui fait partie du processus tumoral pour que la tumeur soit privée des moyens nécessaires à son développement.

Traiter un cancer, ce n'est plus seulement s'attaquer à la prolifération cellulaire en détruisant les cellules, c'est comprendre comment une cellule devient cancéreuse, autrement dit comment elle échappe à un phénomène normal de régulation, comment elle crée un environnement propice à son développement, comment, le cas échéant, elle organise sa dissémination.

Toutes ces questions ouvrent des voies de recherche qui sont déjà prometteuses comme peut l'être l'immunothérapie qui consiste à aider l'organisme à activer ses défenses immunitaires contre une tumeur.

[Ligue contre le cancer. Les nouveaux médicaments].

Dans l'attente d'un traitement efficace, il est nécessaire de renforcer la prévention. Pour cela, notamment lors de la journée nationale de dépistage des cancers de la peau, le pharmacien doit inciter ses patients à participer à ce dépistage, plus particulièrement les gens qui ont un grand nombre de naevi sur tout le corps, ou ceux qui ont un cas de cancer cutané dans leur famille. Toute modification suspecte sur la peau nécessite d'être montrée rapidement. Les pharmaciens sont des acteurs de santé privilégiés pour répondre aux interrogations des patients, les orienter vers une consultation spécialisée, attirer leur attention sur l'importance de l'autosurveillance.

# BIBLIOGRAPHIE

- ABBATUCCI J.S., BUSSON A., BOULIER N. Irradiation prophylactique des mélanomes malins des membres de haut grade de malignité. *J. Eur. Radiother.*, 1988, 9 (3), p. 101-108.
- AMES F.C., BALCH C.M., REINTGEN D. Local recurrences and their management. In : BALCH C.M., HOUGHTON A.N., MILTON G.W, eds. *Cutaneous melanoma*. Philadelphia : Lippincott, 1992, p. 287-294.
- ATZPODIEN J., KÖRFER A., FRANCK S.C.R. Home therapy with recombinant interleukin-2 and interferon-2b in advanced human malignancies. *Lancet*, 1990, 335, p. 1509-1512.
- AUTIER P., DORE J-F., LEJEUNE F. Recreational exposure to sunlight and lack of information as risk factors for cutaneous malignant melanoma. Result of an European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) case-control study in Belgium, France and Germany. The EORTC Malignant Melanoma Cooperative Group. *Melanoma Res*, 1994, 4 (2), p.79-85.
- BALCH C.M., SOONG S.J., SHAW H.M. An analysis of prognostic factors in 8,500 patients with cutaneous melanoma. In : BALCH C.M., HOUGHTON A.N., MILTON G.W.eds. *Cutaneous melanoma*. Philadelphia : Lippincott, 1992, p. 165-212.
- BANCHEREAU J., PALUCKA A.K., DHODAPKAR M. Immune and clinical responses in patients with metastatic melanoma to CD34<sup>+</sup> progenitor-derived dendritic cell vaccine. *Cancer Res.*, 2001, 61, p. 6451-6458.
- BERD D. M-Vax : an autologous, hapten-modified vaccine for human cancer. *Exp. Opin. Ther.*, 2002, 2, p. 335-342.
- BLISS J-M., FORD D., SWERDLOW A.J. Risk of cutaneous melanoma associated with pigmentation characteristics and freckling : systematic overview of 10 case-control studies. The International Melanoma Analysis Group (IMAGE). *Int J Cancer*, 1995, 62 (4), p. 367-376.



- BOYLE P., MAISONNEUVE P., DORE J.F. Epidemiology of malignant melanoma. *Br Mel Bull*, 1995, 51 (3), p.523-547.
- CHANG A.E., REDMAN B.G., WHITFIELD J.R. A phase I trial of tumor lysate-pulsed dendritic cells in the treatment of advanced cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2002, 8, p. 1021-1032.
- CHOI K.N., WITHERS H.R., ROTMAN M. Intracranial metastases from melanoma. Clinical features and treatment by accelerated fractionation. *Cancer*, 1985, 56 (1), p. 1-9.
- DANIEL E., SPEISER A., MIKAËL J. Evaluation of melanoma vaccines with molecularly defined antigens by ex vivo monitoring of tumor-specific T cells. *Semin. Cancer Biol.*, 2003, 13, p. 461-472.
- DAVIS I.D., CHEN W., JACKSON H. Recombinant NY-ESO-1 protein with Iscomatrix adjuvant induces broad integrated antibody and CD4 and CD8 T cell responses in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, 101, p. 10697-10702.
- DELAUNAY M.M. Mélanome cutané et des muqueuses superficielles. Paris : Masson, 1992, 172 p.
- DELAUNAY M.M., MAIRE J-P. Place et modalités de la radiothérapie dans le traitement du mélanome malin. *Ann Dermatol. Venerol.*, 1991, 118 (5), p. 393-400.
- DIBELLA N.J., BERRIS R., GARFIELD D. Vindesine in advanced breast cancer, lymphoma and melanoma. A Colorado Clinical Oncology Group Study. *Invest New Drugs*, 1984, 2 (3), p. 323-328.
- DORE J-F. Découvertes (dépistages génétiques et marqueurs spécifiques) et implications pour l'avenir. In : SANCHO-GARNIER H., BERAUD C., DORE J-F., PIERRET J., SCHAFFER P., eds. *Dépistage des cancers*. Paris : Editions INSERM, 1997, p. 129-136.
- DORE J-F., MUIR C.S., CLERC F. Soleil et mélanome. Analyses des risques de cancer cutanés. Moyens de prévention. INSERM. Paris : La documentation française, 1990.
- DOSS L.L., MEMULA N. The radioresponsiveness of melanoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1982, 8 (7), p. 1131-1134.

- DRENO B., NGUYEN J., KHAMMARI A. Randomized trial of adoptive transfer of melanoma tumor infiltrating lymphocytes as adjuvant therapy for stage III melanoma. *Cancer Immunol Immunother*, 2002, 51, p. 539-546.
- DROBETSKY E.A., TURCOTTE J., CHATEAUNEUF A. A role for ultraviolet A in solar mutagenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92 (6), p.2350-2354.
- DUBROWN R., FLANNERY J.T., LIU W.L. Time trend in malignant melanoma of the upper limb in Connecticut. *Cancer*. 1991; 68 (8), p. 1854-1858.
- DUDLEY M.E., ROSENBERG S.A. Adoptive-cell-transfer therapy for the treatment of patients with cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 2003, 3, p. 666-675.
- DUDLEY M.E., WUNDERLICH J.R., ROBBINS P.F. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science*, 2002, 298, p. 850-854.
- ELWOOD J-M., GALLAGHER R.P. Sun exposure and the epidemiology of melanoma. In : GALLAGHER R.P., ELWOOD J-M. *Epidemiological aspects of cutaneous malignant melanoma*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1994, p. 15-66.
- ESCUDIER B., DORVAL T., CHAPUT N. Vaccination of metastatic melanoma patients with autologous dendritic cell (DC) derived-exosomes : results of the first phase I clinical trial. *J. Transl. Med.*, 2005, 3, p. 10.
- FERVERS B, NEGRIER S. *Mélanome cutané*. Montrouge : Editions John Libbey Eurotext, 1998, 137 p.
- FORD D., BLISS J-M., SWERDLOW A.J. Risk of cutaneous melanoma associated with a family history of the disease. The International Melanoma Analysis Group (IMAGE). *Int J Cancer*, 1995, 62 (4), p. 377-381.
- GALVANI D.W., CAWLEY J.C. The current status of interferon alpha in haemic malignancies. *Blood Rev.*, 1990, 4, p. 175-180.

- GHIRINGHELLI F., ZITVOGEL L. Stratégies vaccinales contre le mélanome. *Médecine/Sciences*, 2006, 22 (2), p.183-187.
- GLOVER D., GLICK J.H., WEILER C. WR-2721 and high-dose cisplatin : an active combination in the treatment of metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 1987, 5 (4), p. 574-578.
- GROBOIS B., DECAUX O., AZAIS I., FACON T., AVET-LOISEAU H. Current treatment strategies for multiple myeloma. *Eur J Internal Med* , 2002, 13 (2), p. 85-95.
- GRÖHN P. Treatment of malignant melanoma with interferons. *Acta Chir. Scand.*, 1989, 549, p. 52-55.
- HALPERN A.C., GUERRY D., ELDER D.E. A cohort study of melanoma in patients with dysplastic nevi. *J Invest Dermatol*, 1993, 100 (3), p. 346S-349S.
- HEGEWISCH S., WEH H.J., HOSSFELD D.K. TNF-inductes cardiomyopathy. *Lancet*, 1990, 335, p. 294-295.
- HILL G.J., MOSS S.E., GOLOMB F.M. DTIC and combination therapy for melanoma : III. DTIC (NSC 45388) surgical adjuvant COG protocol 7040. *Cancer*, 1981, 47, p. 2556-2562.
- HOLMAN C.D., ARMSTRONG B.K., HEENAN P.J. Relationship of cutaneous malignant melanoma to individual sunlight-exposure habits. *J Natl Cancer Inst*. 1986, 76 (3), p. 403-414.
- HSUEH E.C., ESSNER R., FOSHAG L.J. Prolonged survival after complete resection of disseminated melanoma and active immunotherapy with a therapeutic cancer vaccine. *J. Clin. Oncol.*, 2002, 20, p. 4549-4554.
- IARC. Cancer incidence in five continents. Age-standardized incidence rates, four-digit rubrics, and age-standardized and cumulative incidence rates, three-digit rubrics. *IARC Sci Publ*, 1992, (120), p. 871-1011.
- INSERM. Soleil et mélanome : analyse des risque de cancers cutanés, moyen de prévention. Paris : la documentation française, 1990, 186 p.

- JAQUILLAT C., KHAYAT D., BANZET P. Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases. *Cancer*, 1990, 66 (9), p. 1873-1878.
- JOHANSON C.R., HARWOOD A.R., CUMMINGS B.J., QUIRT I. 0-7-21 radiotherapy in nodular melanoma. *Cancer*, 1983, 51 (2), p. 226-232.
- KELLY J.W., RIVERS J.K., MACLENNAN R. Sunlight : a major factor associated with the development of melanocytic nevi in Australian schoolchildren. *J Am Acad Dermatol*, 1994, 30 (1), p. 40-48.
- KHAN M.S., ROSS W.M. Management of malignant melanoma : a retrospective analysis of 182 patients. *Clin. Radiol.*, 1984, 35 (2), p. 151-154.
- KHLAT M., VAIL A., PARKIN A., GREEN A. Mortality from Melanoma in migrants to Australia : variation by age at arrival and duration of stay. *Am J Epidemiol*, 1992, 135 (10), p. 1103-1113.
- KIRKWOOD J.M., STRADERMAN M.H., ERNSTOFF M.S., SMITH T.J. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma : the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol*, 1996, 4 (1), p. 7-17.
- KONEFAL J.B., EMAMI B., PILEPICH M.V. Analysis of dose fractionation in the palliation of metastases from malignant melanoma. *Cancer*, 1988, 61 (2), p. 243-246.
- KONEFAL J.B., EMAMI B., PILEPICH M.V. Malignant melanoma : analysis of dose fractionation in radiation therapy. *Radiology*, 1987, 164 (3), p. 607-610.
- KRAEMER K.H., LEE M.M., ANDREWS A.D., LAMBERT W.C. The role of sunlight and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer. The xeroderma pigmentosum paradigm. *Arch Dermatol*, 1994, 130 (8), p.1018-1021.
- KREMENTZ E.T., CARTER R.D., SUTHERLAND C.M., CAMPBELL M. The use of regional chemotherapy in the management of malignant melanoma. *World J Surg*, 1979, 3 (3), p. 289-304.

- LABARRIERE N., PANDOLFINO M.C., GERVOIS N. Therapeutic efficacy of melanoma-reactive TIL injected in stage III melanoma patients. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2002, 51, p. 532-538.
- Larousse de la langue française lexis. Paris : Edition librairie Larousse, 1979, 2109 p.
- LEGHA S.S. Current therapy for malignant melanoma. *Semin Oncol*, 1989, 16 (1 Suppl.1), p. 34-44.
- LEGHA S.S., PAPADOPOULOS N.E., PLAGER C. clinical evaluation of recombinant interferon alpha 2A (Roféron A) in metastasic melanoma using two different schedules. *J. Clin. Oncol.*, 1987, 5, p. 1240-1246.
- LINDENMANN J., BURKE D.C., ISAACS A. Studies on the production, mode of action and properties of interferon. *Br. J. Exp. Pathol.*, 1957, 38 (5), p. 551-562.
- LONCHAY C., VAN DER BRUGGEN P., CONNEROTTE T. Correlation between tumor regression and T cell responses in melanoma patients vaccinated with a MAGE antigen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, 101 (Suppl. : p.14631-14638)
- LOTZE M.T., CHANG A.E., SEIPP C.A. High dose recombinant interleukin-2 in the treatment of patients with disseminated cancer. *JAMA*, 1986, 256, p. 3117-3124.
- LUCE J.K. Chemotherapy of malignant melanoma. *Cancer*, 1977, 40, p. 1010-1015.
- LUIKART S.D., KENNEALEY G.T., KIRKWOOD J.M. Randomized phase III trial of vinblastine, bleomycin and cis-dichlorodiammine-platinum versus dacarbazine in malignant melanoma. *J Clin Oncol*, 1984, 2 (3), p. 164-168.
- MACKIE R.M., AITCHISON T. Severe sunburn and subsequent risk of primary cutaneous malignant melanoma in Scotland. *Br J Cancer*, 1982, 46 (6), p. 955-960.
- MARGHOOB A.A., KOPF A.W., RIGEL D.S. Risk of cutaneous malignant melanoma in patients with « classic » atypical-mole syndrome. A case-control study. *Arch Dermatol*, 1994, 130 (8), p. 993-998.

- Les mélanomes. Le moniteur des pharmacies et des laboratoires : cahier formation n°109, 2004, cahier II du n° 2534, 16 p
- MENEGOZ F., BLACK R.J., ARVEUX P. Cancer incidence and mortality in France in 1975-1995. *Eur J Canc Prev*, 1997, (6), p.442-466.
- MITCHELL M.S., RECHTMAN D.J., VON ESCHEN K.B. A randomized phase III trial of Melacine versus combination chemotherapy in patients with disseminated melanoma. *Can. J. Infect. Dis.* 1995, 6 (Suppl. C), p. 347.
- MOTTA I, ANDRÉ F, LIM A. Crosspresentation by dendritic cells of tumor antigen expressed in apoptotic recombinant canarypox virus-infected dendritic cells. *J. Immunol.*, 2001, 167, p.1795-1802.
- M.R.C.R.C.C. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma : early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet* 1999, 353, p. 14-17.
- MULDER N.H., SCHRAFFORDT K.H., SLEIJFER D.T. Dacarbazine and alpha interferon for disseminated malignant melanoma. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1990, 9, 279 p.
- National Cancer Institut of Canada. Canadian cancer statistics, Toronto, Canada, 1995.
- NESTLE FO, ALIJAGIC S, GILLIET M. Vaccination of melanoma patients with peptide or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nat Med* , 1998, 4 , p. 328-332.
- O'BRIEN C.J., COATES A.S., PETERSEN-SCHAEFER K. Experience with 998 cutaneous melanoma of the head and neck over 30 years. *Am. J. Surg.*, 1991, 162 (4), p. 310-314.
- OTTAVIANI S., ZHANG Y., BOON T. A MAGE-1 antigenic peptide recognized by human cytolytic T lymphocytes on HLA-A2 tumor cells. *Cancer Immunol Immunother*, 2005, 54, p. 1214-1220.

- OVERGAARD J., GONZALEZ D., HULSHOF M.C. Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. European Society for Hyperthermic Oncology. *Lancet*, 1995, 345 (8949), p. 540-543.
- OVERGAARD J., VON DER MAASE H., OVERGAARD M. A randomized study comparing two high-dose per fraction radiation schedules in recurrent or metastatic malignant melanoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1985, 11 (10), p. 1837-1839.
- PACZESNY S., UENO H., FAY J. Dendritic cells as vector for immunotherapy of cancer. *Semin. Cancer Biol.*, 2003, 13, p. 439-447.
- PARMIANI G., CASTELLI C., DALERBA P. Cancer immunotherapy with peptide-based vaccines : what have we achieved ? Where are we going ? *J. Natl. Cancer Inst.*, 2002, 94, p. 805-818.
- PARMIANI G., RODOLFO M., MELANI C. Immunological gene therapy with ex vivo gene-modified tumor cells : a critique and a reappraisal. *Hum. Gene. Ther.*, 2000, 11, p.1269-1275.
- QUESADA J.R., TALPAZ M., RIOS A. Clinical toxicity of interferons in cancer patients, a review. *J. Clin. Oncol.*, 1986, 4, p. 234-243.
- RICHNER J., CERNY T., JOSS R.A. A phase II study of continuous subcutaneous alpha 2B interferon combined with cisplatin. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1989, 8, 280 p.
- ROSENBERG S.A. Clinical immunotherapy studies in the surgery branch of the U.S. National Cancer Institute: brief review. *Cancer Treat Rev.*, 1989, 16 (Suppl A), p. 115-121.
- ROSENBERG S.A., AEBERSOLD P., CORNETTA K. Gene transfer into humans-immunotherapy of patients with advanced melanoma, using tumor-infiltrating lymphocytes modified by retroviral gene transduction. *N. Eng. J. Med.*, 1990, 323, p. 570-578.
- ROSENBERG S.A., LOTZE M.T., MUUL M.L. Observations on the systemic of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patient with metastatic cancer. *N. Eng. J. Med.*, 1985, 313, p.1485-1492.

- ROSENBERG S.A., PACKARD B.S. AEBERSOLD P.M. Use of tumor-infiltrated lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. *N. Eng. J. Med.*, 1988, 319, p. 1676-1680.
- ROSENBERG SA, YANG JC, SCHWARTZENTRUBER DJ, HWU P, MARINCOLA FM, TOPALIAN SL. Immunologic and therapeutic evaluation of a synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Nat Med*, 1998, 4, p. 321-327.
- SANDERSON K., SCOTLAND R., LEE P. Autoimmunity in a phase I trial of a fully human anticytotoxic T-lymphocyte antigen-4 monoclonal antibody with multiple melanoma peptides and Montanide ISA 51 for patients with resected stages III and IV melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23, p. 741-750.
- SAUSE W.T., COOPER J.S., RUSH S. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1991, 20 (3), p. 429-432.
- SETLOW R.B., WOODHEAD A.D. Temporal changes in the incidence of malignant melanoma : explanation from action spectra. *Mutat Res*, 1994, 307 (1), p. 365-374.
- SHORTMAN K., LIU Y.J. Mouse and human dendritic cell subtypes. *Nat. Rev. Immunol.*, 2002, 2, p. 151-161.
- SOIFFER R., HODI F.S., HALUSKA F. Vaccination with irradiated, autologous melanoma cells engineered to secrete granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by adenoviral-mediated gene transfer augments antitumor immunity in patients with metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 2003, 21, p. 3343-3350.
- SPIEGEL R.J. The alpha interferons : clinical overview. *Semin. Oncol.*, 1987, 14 (Suppl. 2), p. 1-12.
- THATCHER D., LIND M., MORGENSTER G. High-dose, double alkylating agent chemotherapy with DTIC, melphalan, or ifosfamide and marrow rescue for metastatic malignant melanoma. *Cancer*, 1989, 63 (7), p.1296-1302.



- THORN M., BERGSTROM R., ADAMI H.O., RINGBORG U. Trends in the incidence of malignant melanoma in Sweden, by anatomic site, 1960-1984. *Am J Epidemiol*, 1990, 132 (6), p.1066-1077.
- THURNER B., HAENDLER I., RODER C. Vaccination with MAGE-3A1 peptide-pulsed mature monocyte-derived dendritic cells expands specific cytotoxic T cells and induces regression of some metastases in advanced stage IV melanoma. *J. Exp. Med.*, 1999, 190, p. 1669-1678.
- TROTT K.R. The optimal radiation dose per fraction for the treatment of malignant melanomas. [editorial]. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1991, 20 (4), p. 905-907.
- TROTT K.R., VON LIEVEN H., KUMMERMEHR J. The radiosensitivity of malignant melanoma part I : experimental studies. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1981, 7, p. 9-13.
- TROTTI A., PETERS L.J. The role of radiotherapy in the primary management of cutaneous melanoma. *Ann. Plast. Surg.*, 1992, 28 (1), p. 39-44.
- Le dictionnaire VIDAL 2001. 77ème édition. Paris : Edition du Vidal, 2001, 2344 p.
- WAKEFIELD P.E., JAMES W.D., SAMLAKA C.P. Tumor necrosis factor. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1991, 24, p. 675-685.
- WALTER S.D., MARETT L.D., FROM L. The association of cutaneous malignant melanoma with the use of sunbeds and sunlamps. *Am J Epidemiol*, 1990, 131 (2), p.232-243.
- WESTERDAHL J., OLSSON H., MASBACK A. Use of sunbeds or sunlamps and malignant melanoma in southern Sweden. *Am J Epidemiol*, 1994, 140 (8), p. 691-699.
- WILLIAMS M.V., DENEKAMP J., FOWLER J.F. A review of alpha / beta ratios for experimental tumors : implications for clinical studies of altered fractionation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1985, 11 (1), p. 87-96.
- WHITE E., KIRKPATRICK C.S., LEE J.A. Case-control study of malignant melanoma in Washington State. I. Constitutional factors and sun exposure. *Am J Epidemiol*, 1994, 139 (9), p. 857-868.

- WHITEMAN D., GREEN A. Melanoma and sunburn. *Cancer Causes Control*, 1994, 5 (6), p. 564-572.
- WOLFERS J., LOZIER A., RAPOSO G. Tumor-derived exosomes are a source of shared tumor rejection antigens for CTL cross-priming. *Nat. Med.*, 2001, 7, p. 297-303.
- WOLFF S.N., HERZIG R.H., FAY J.W. High-dose thiotepa with autologous bone marrow transplantation for metastatic malignant melanoma : results of phase I and II studies of the North American Bone Marrow Transplantation Group. *J Clin Oncol*, 1989, 7 (2), p. 245-249.
- YEE C., THOMPSON J.A., BYRD D. Adoptive T cell therapy using antigen-specific CD8<sup>+</sup> T cell clones for the treatment of patients with metastatic melanoma : in vivo persistence, migration, and antitumor effect of transferred T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, 99, p. 16168-16173.

### ✓ Les sites internet :

- Association canadienne de dermatologie. Mélanome malin. [en ligne]. Disponible sur <[http://www.dermatology.ca/public-patients/melanoma/looklike\\_f.php](http://www.dermatology.ca/public-patients/melanoma/looklike_f.php)> (Page consultée le 25 novembre 2005)
- Caducee.net : réseaux et système d'information santé au service des professionnels. Le mélanome malin. [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.caducee.net/DossierSpecialises/cancerologie/melanome1.asp>>. (Page consultée le 29 août 2005).
- CHABANNON. C .Leucémie Myéloïde Chronique. [en ligne]. Disponible sur : <<http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/TDMCorpus/Q141.htm>> (Page consultée le 13 juin 2006).
- CHU Réseau. Centre hospitalier universitaire de Nantes. L'immunothérapie, un espoir pour les patients atteints de mélanome. [en ligne]. Disponible sur : <<http://web.reseau-chu.org/articleview.do?id=961&mode=2>>. (Page consultée le 9 juin 2006)

- CRICKX B., ROUJEAU J-C. Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques. Naevus. [en ligne]. Disponible sur <[http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours\\_en\\_ligne/e\\_cours/dermato/P149.pdf](http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/dermato/P149.pdf)>. (Page consultée le 29 août 2005).
- DIETRICH P.Y. Traitements biologiques : cytokines et immunothérapie. [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.medespace.com/cancero/doc/citok.html>>. (Page consultée le 27 juin 2006)
- Faculté de Médecine-U.L.P. Strasbourg. Mélanome : épidémiologie, diagnostic, critères cliniques et histopathologiques du pronostic, évolution et dépistage. [en ligne]. Disponible sur : <[http://ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours\\_en\\_ligne/e\\_cours/cancero/MELANOME.pdf](http://ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/cancero/MELANOME.pdf)>. (Page consultée le 26 octobre 2005)
- Fncfcc. Le dictionnaire des cancers de A à Z. [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.fncfcc.fr/>>. (Page consultée le 3 avril 2006)
- GUILLOT B. Les cancers cutanés : une fréquence en augmentation mais des améliorations thérapeutiques attendues [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.sfdermato.com/presse/doc/JDP3.doc>>. (Page consultée le 6 juillet 2005)
- HHMI. Biologique structure. [En ligne]. Disponible sur : <[www.hhmi.org/askascientist/images/melanocyte1.gif](http://www.hhmi.org/askascientist/images/melanocyte1.gif)>. (Page consultée le 13 juin 2006)
- Infocancer. Immunothérapie. [en ligne]. Disponible sur : <<http://infocancer.nexenservices.com/ESP/MEDICAMENT/IMMUNO/immuno.htm>> (page consultée le 19 mars 2006).
- Ligue contre le cancer. Les nouveaux médicaments. [en ligne]. Disponible sur : <[http://www.ligue-cancer.asso.fr/article.php3?id\\_article=44](http://www.ligue-cancer.asso.fr/article.php3?id_article=44)>. (Page consultée le 13 juin 2006).
- Med Art Studio. Clark's level and Breslow depth. [en ligne]. Disponible sur : <[http://www.med-ars.it/galleries/various\\_2.htm](http://www.med-ars.it/galleries/various_2.htm)>. (Page consultée le 13 juin 2006).

- Medisite, l'internet au service de la santé. Maladies. Cancers de la peau. Mélanome, le plus redoutable des cancers de la peau. [en ligne]. Disponible sur <[http://www.medisite.fr/article\\_print.php3?id\\_article=314](http://www.medisite.fr/article_print.php3?id_article=314)>. (Page consultée le 29 août 2005).
- Le mélanome info cancer [en ligne]. Disponible sur : <<http://infocancer.nexenservices.com/>> (Page consultée le 18 mars 2006).
- National skin care institute. Your information resource about natural skin care and dermatology. [en ligne]. Disponible sur : <[www.skincarenet.org/images/skin.jpg](http://www.skincarenet.org/images/skin.jpg)> (Page consultée le 13 juin 2006).
- NOUVELLES. Vaccination antitumorale dans le mélanome. [en ligne]. Disponible sur : <<http://ist.inserm.fr/BASIS/medsci/fqmb/medsci/DDD/2695.pdf>>. (Page consultée le 20 janvier 2006).
- Oncolor réseau de santé. Référentiels : mélanome cutané. [en ligne]. Disponible sur <[http://www.oncolor.org/referentiels/peau/melanome\\_bilan.htm](http://www.oncolor.org/referentiels/peau/melanome_bilan.htm)> (Page consultée le 8 décembre 2005)
- Prévention des cancers cutanés. Mélanome et exposition solaire. Campagne 2003. [en ligne]. Disponible sur <<http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/melanome/sommaire.htm>>. (Page consultée le 11 décembre 2005)
- TOURANI J-M. Mélanome malin. [en ligne]. Disponible sur <<http://www.medespace.com/cancero/doc/melano.html>> (Page consultée le 26 octobre 2005).
- Vulgaris-médical. [en ligne] Disponible sur : <[http://www.vulgaris-medical.com/front/?p=index\\_fiche&id\\_article=2971](http://www.vulgaris-medical.com/front/?p=index_fiche&id_article=2971)>. (Page consultée le 29 août 2005)
- Wikipedia : l'encyclopédie libre. Le mélanome. [en ligne]. Disponible sur <<http://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9lanome>>. (Page consultée le 29 août 2005).
- Wikipedia : l'encyclopédie libre. Radiothérapie. [en ligne]. Disponible sur <<http://fr.wikipedia.org/wiki/Radioth%C3%A9rapie>>. (Page consultée le 20 janvier 2006)

# TABLE DES MATIERES

<b><u>REMERCIEMENTS</u></b> .....	p.3
<b><u>PLAN</u></b> .....	p.8
<b><u>ABREVIATIONS</u></b> .....	p.9
<b><u>INTRODUCTION</u></b> .....	p.11
<b><u>1. LE MELANOME</u></b> .....	p.12
<b><u>1.1. Généralités et définitions</u></b> .....	p.12
<b><u>1.1.1. Les non-mélanomes</u></b> .....	p.12
<i>1.1.1.1. Les carcinomes baso-cellulaires</i> .....	p.12
<i>1.1.1.2. Les carcinomes épidermoïdes</i> .....	p.13
<b><u>1.1.2. Les mélanomes</u></b> .....	p.14
<b><u>1.2. Epidémiologie</u></b> .....	p.18
<b><u>1.2.1. Le mélanome, un cancer cutané de plus en plus fréquent</u></b> .....	p.18
<i>1.2.1.1. En France</i> .....	p.18
<i>1.2.1.2. Dans le monde</i> .....	p.19
<b><u>1.2.2. Incidence et mortalité</u></b> .....	p.19
<b><u>1.2.3. Le rôle de l'environnement : l'exposition solaire</u></b> .....	p.21
<b><u>1.2.4. La prédisposition familiale, les facteurs génétiques</u></b> .....	p.23
<b><u>1.2.5. Les marqueurs de risque de mélanome</u></b> .....	p.23
<b><u>1.2.6. Les précurseurs</u></b> .....	p.24
<b><u>1.3. Dépistage – Diagnostic</u></b> .....	p.24
<b><u>1.3.1. Bilan initial</u></b> .....	p.24
<b><u>1.3.2. Examen histologique de la lésion primitive</u></b> .....	p.25
<i>1.3.2.1. Critères indispensables</i> .....	p.25
<i>1.3.2.2. Critères facultatifs</i> .....	p.26
<b><u>1.3.3. Diagnostic positif</u></b> .....	p.26
<i>1.3.3.1. Diagnostic clinique</i> .....	p.26
<i>1.3.3.2. Diagnostic histologique</i> .....	p.29
<i>1.3.3.3. Classification anatomo-clinique</i> .....	p.30

1.3.4. <u>Diagnostic différentiel</u> .....	p.33
1.3.5. <u>Critères cliniques et histopathologiques du pronostic</u> .....	p.34
1.3.5.1. <i>Mélanome au stade de tumeur primaire</i> .....	p.34
1.3.5.2. <i>Mélanome au stade d'atteinte régionale ganglionnaire</i> .....	p.35
1.3.5.3. <i>Mélanome au stade d'atteinte métastatique à distance</i> .....	p.36
1.3.6. <u>Evolution et surveillance</u> .....	p.36
1.3.7. <u>Le dépistage</u> .....	p.38
1.4. <u>Les facteurs de risque</u> .....	p.39
1.4.1. <u>Facteurs de comportement: exposition au soleil et aux rayonnements ultraviolets artificiels</u> .....	p.40
1.4.1.1. <i>Les UVA comme les UVB peuvent entraîner des cancers cutanés.</i> .....	p.42
1.4.1.2. <i>L'indice UV mesure l'intensité du rayonnement et permet d'évaluer les risques</i> .....	p.44
1.4.2. <u>Facteurs constitutifs : le risque lors de l'exposition au soleil varie selon le type de peau</u> .....	p.45
1.5. <u>Prévention : les précautions indispensables</u> .....	p.47
1.5.1. <u>Trois précautions élémentaires à respecter</u> .....	p.47
1.5.2. <u>Le dépistage : surveiller les grains de beauté</u> .....	p.48
1.5.3. <u>Protéger les enfants tout particulièrement</u> .....	p.48
1.5.4. <u>Les crèmes solaires</u> .....	p.49
1.5.5. <u>Les appareils à UV : connaître les risques</u> .....	p.50
2. <u>LES TRAITEMENTS</u> .....	p.51
2.1. <u>La chirurgie</u> .....	p.51
2.1.1. <u>Traitement chirurgical de la lésion primitive</u> .....	p.53
2.1.1.1. <i>Biopsie</i> .....	p.53
2.1.1.2. <i>Exérèse large</i> .....	p.53
2.1.2. <u>Traitement en fonction de la présence ou non d'adénopathie palpable</u> .....	p.54
2.1.2.1. <i>Adénopathie non palpable</i> .....	p.54
2.1.2.2. <i>Adénopathie palpable</i> .....	p.55
2.2. <u>Les traitements complémentaires</u> .....	p.55
2.2.1. <u>La chimiothérapie</u> .....	p.55

2.2.1.1. <i>La monochimiothérapie</i> .....	p.56
2.2.1.2. <i>Les combinaisons de chimiothérapie</i> .....	p.58
2.2.1.3. <i>La chimiothérapie intensive avec autogreffe de moelle</i> .....	p.59
2.2.2. <b>La radiothérapie</b> .....	p.60
2.2.3. <b>L'immunothérapie</b> .....	p.65
2.2.4. <b>Traitement adjuvant lorsqu'il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire</b> .....	p.65
2.2.5. <b>Traitement adjuvant lorsqu'il y a une atteinte ganglionnaire</b> .....	p.65
2.2.6. <b>Traitement des formes métastatiques</b> .....	p.66
2.3. <b>Surveillance de l'évolution</b> .....	p.67

### **3. IMMUNOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DU MELANOME** .....

3.1. <b>Définition</b> .....	p.70
3.2. <b>Historique</b> .....	p.70
3.3. <b>L'immunothérapie « passive »</b> .....	p.71
3.4. <b>L'immunothérapie « adoptive »</b> .....	p.71
3.5. <b>L'immunothérapie « active » non spécifique d'antigène</b> .....	p.74
3.5.1. <b>Les anciens : le BCG et le lévamisole</b> .....	p.74
3.5.2. <b>Les modernes : les cytokines</b> .....	p.75
3.5.2.1. <b>Interleukine 2 – IL-2 (Proleukine)</b> .....	p.75
• <i>Généralités</i> .....	p.75
• <i>Son utilisation en cancérologie</i> : .....	p.76
• <i>Essais thérapeutiques dans le mélanome métastatique</i> .....	p.76
• <i>Les effets secondaires possibles</i> : .....	p.78
3.5.2.2. <b>Interféron alpha (Introna<sup>®</sup>, Roféron<sup>®</sup>A)</b> .....	p.79
• <i>Sa découverte</i> .....	p.79
• <i>Son utilisation en cancérologie</i> : .....	p.80
• <i>Essais thérapeutiques dans le mélanome métastatique</i> .....	p.81
• <i>Les effets secondaires possibles</i> : .....	p.83
• <i>Les contre-indications</i> .....	p.84
3.5.2.3. <b>Tumor Necrosis Factor (TNF)</b> .....	p.85
• <i>Généralités</i> .....	p.85

- *Essais thérapeutiques dans le mélanome métastatique* .....p.85
- *Effets secondaires* .....p.85

### **3.6.L'immunothérapie « active » spécifique d'antigène : la vaccination proprement dite**.....p.86

- ✓ Le concept de la vaccination anti-mélanome .....p.87
- ✓ Aujourd'hui, on peut schématiquement distinguer 4 génération de vaccins dans le mélanome .....p.87
  - Première génération : les vaccins « multi-antigènes » .....p.87
  - Deuxième génération : les vaccins à antigènes spécifiques .....p.88
  - Troisième génération : les vaccins à « cellules dendritiques » .....p.89
  - Quatrième génération : les vaccins à partir de cellules tumorales modifiées .....p.93
- ✓ Des premiers résultats encourageants.....p.94

## **CONCLUSION** .....p.96

## **BIBLIOGRAPHIE**.....p.98

## **TABLE DES MATIERES**.....p.111

## **SERMENT DE GALIEN** .....p.115



# SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 322  
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER  
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ



---

**Résumé :** Le mélanome est le plus grave des cancers de la peau en raison de son grand potentiel métastatique. Il est directement lié aux expositions solaires dans l'enfance, d'autres facteurs de risques moins bien connus interviennent également. De plus, sa fréquence ne cesse d'augmenter. Le mélanome se manifeste par l'apparition d'une tache pigmentée sur la peau saine, ou par la modification d'un grain de beauté préexistant. Détecté précocement, il peut être guéri grâce à l'exérèse. En revanche, diagnostiqué tardivement, le mélanome est souvent mortel à cause de la diffusion de métastases. Les traitements existants sont alors peu efficaces. Mais de nombreux espoirs se portent sur l'immunothérapie qui permet à l'organisme de se défendre contre les cellules cancéreuses.

Des tentatives de « vaccination » dès la fin du 19<sup>ème</sup> siècle avec l'immunothérapie passive se sont révélées sans succès.

Au 20<sup>ème</sup> siècle, l'immunothérapie adoptive apporte au patient des cellules extérieures immunologiquement compétentes, prometteuse avec les TIL.

L'immunothérapie « active » non spécifique d'antigène, utilisait en 1960-1970, le BCG, peu efficace puis les cytokines (IL-2, IFN $\alpha$  ou TNF), en traitement adjuvant.

Ces dernières années, la thérapeutique s'est axée sur l'immunothérapie « active » spécifique d'antigène : on peut distinguer 4 générations de vaccins dans le mélanome. La première génération est représentée par des vaccins composés de plusieurs antigènes de tumeurs. La deuxième est constituée par les vaccins à un seul antigène spécifique, la troisième par les vaccins à « cellules dendritiques » très prometteurs et la dernière à partir de cellules tumorales modifiées.

---

**Title :** Melanoma and treatment with immunotherapy

**Abstract :** Melanoma is the most serious skin cancers because of its high metastatic potential. It is directly related to the solar exposures in childhood, other less known risk factors also intervene. In addition, its frequency always increased. Melanoma appears by the appearance of a pigmented spot on healthy skin, or by the modification of a preexistent beauty spot. Detected early, it can be cured by surgery. On the other hand, diagnosed late; melanoma is often mortal because of the dissemination of metastases. The existing treatments are not very effective. But much hope is riding on immunotherapy, which makes it possible for the organism to defend itself against cancerous cells. Attempts at "vaccination" as of the end of the 19th century by passive immunotherapy were unsuccessful. In the 20th century, adoptive immunotherapy administered immunologically competent external cells, such as TIL to patients. In 1960-1970, active immunotherapy used non specific antigen such as BCG which was not very effective. This was followed by cytokines (IL-2, IFN $\alpha$  or TNF) as an auxiliary treatment. Most recently, therapy has been focused on active antigen specific immunotherapy. Four generations of vaccines can be defined for melanoma. The first generation is represented by vaccines made up of several tumor antigens. The second consists of vaccines with only one specific antigen, the third by vaccines using "dendritic cells" which is very promising and the last one uses modified tumor cells.

---

Mots clés : mélanome – immunothérapie – vaccination - cytokines

---

FACULTE DE PHARMACIE DE LIMOGES