

Faculté de Pharmacie

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 6 janvier 2020

Par Arnaud GUITTARD

Né(e) le 8 octobre 1992 à Limoges

**L'immunothérapie dans le traitement du
mélanome : état des lieux & conseils aux
patients**

Thèse dirigée par Mme le Docteur Safaë ASSIKAR,

Examineurs :

Mr. Jean-Luc DUROUX, Professeur Universitaire	Président & Co-directeur
Mme. Hélène GENIAUX, Praticien Hospitalier au CHU de Limoges	Juge
Mme. Dominique CLEDAT, Maître de conférence	Juge
Mr. Jean-Charles CHARIOUX, Docteur en Pharmacie	Juge
Mme. Agnès VERGNOUX, Docteur en Pharmacie	Juge

Faculté de Pharmacie

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 6 janvier 2020

Par Arnaud GUITTARD

Né(e) le 8 octobre 1992 à Limoges

**L'immunothérapie dans le traitement du
mélanome : état des lieux & conseils aux
patients**

Thèse dirigée par Mme le Docteur Safaë ASSIKAR,

Examineurs :

Mr. Jean-Luc DUROUX, Professeur Universitaire	Président & Co-directeur
Mme. Hélène GENIAUX, Praticien Hospitalier au CHU de Limoges	Juge
Mme. Dominique CLEDAT, Maître de conférence	Juge
Mr. Jean-Charles CHARIOUX, Docteur en Pharmacie	Juge
Mme. Agnès VERGNOUX, Docteur en Pharmacie	Juge



Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2019

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HÉMATOLOGIE (du 01.11.2018 au 31.10.2019)
JOST Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE (du 01.11.2018 au 31.10.2019)

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE

BÉGAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTRÔLE DU MÉDICAMENT
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLÉDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FABRE Gabin	SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET INGÉNIERIE APPLIQUÉE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LAVERDET-POUCH Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE (jusqu'au 31.01.2019)
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
PASCAUD-MATHIEU Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE – BIOMATÉRIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BOUDOT Clotilde

MICROBIOLOGIE
(du 01/09/2018 au 31/08/2020)

MARCHAND Guillaume

(du 01/09/2019 au 31/08/2020)

PROFESSEURS EMERITES :

DREYFUSS Gilles (jusqu'au 31/03/2020)

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean-Luc Duroux, Doyen de la faculté de Pharmacie de Limoges

Merci de me faire le grand honneur de présider ce jury. Merci également pour toutes ces années à la faculté et à votre dévouement envers les étudiants. C'était un réel plaisir de vous avoir comme doyen et de pouvoir partager avec vous durant ce parcours universitaire.

Je vous prie de croire en l'expression de mon profond respect et de ma profonde reconnaissance.

A Madame le Docteur Safaë Assikar, Docteur en dermatologie et Vénérologie au CHU de Limoges

Un grand merci pour avoir accepté de diriger cette thèse. Je te remercie énormément pour toute l'aide que tu as pu m'apporter pour la rédaction de ce travail. C'est un vrai plaisir de pouvoir partager cette dernière étape de ma vie étudiante à tes côtés. Merci également pour le temps que tu prends à former les étudiants, aussi bien en médecine qu'en pharmacie. Je garderai un excellent souvenir de mon passage dans le service de dermatologie.

Sois assurée de ma profonde reconnaissance et de ma respectueuse considération.

A Madame Hélène Géniaux, Praticien hospitalier au centre régional de pharmacovigilance de Limoges

Merci pour votre aide et merci pour l'honneur que vous me faites de siéger dans ce jury. Merci pour votre implication auprès des étudiants, c'était un réel plaisir d'assister à vos cours. Et merci de promouvoir comme vous le faites notre métier.

Je vous remercie du fond du cœur.

A Madame Dominique Clédât, Maître de conférence à la faculté de pharmacie de Limoges

Merci d'avoir accepté de juger mon travail et de prendre part à mon jury. C'est avec un grand plaisir et un grand honneur que je vous compte comme juge de mon travail.

Je vous exprime ma profonde gratitude.

A Madame Vergnoux Agnès, Docteur en pharmacie

Je ne me voyais pas passer cette étape sans t'avoir à mes côtés. C'est un vrai honneur de te compter dans ce jury. Je te remercie du fond du cœur pour tout ce que tu as pu m'apprendre pendant mon stage de sixième année. Tu m'as permis de voir toutes les facettes de notre métier et ceci est inestimable. Merci de m'avoir permis de débiter ma vie professionnelle dans les meilleures conditions. J'espère que nos routes se recroiseront un jour dans une officine.

Reçois tous mes remerciements.

A Monsieur Jean-Charles Charioux, Docteur en pharmacie

Qui aurait pu croire lorsque nous nous sommes rencontrés que nous en arriverions ici. Comme quoi la Fête mène à tout. C'est un grand plaisir pour moi de pouvoir compter un ami cher dans mon jury. Je te remercie d'avoir pris le temps de relire ce travail. Et plus généralement merci pour tout ce que tu as partagé avec moi au cours de ces études.

Je te souhaite le meilleur pour la suite !

A la Pharmacie Dupuytren et à son équipe : Laure, Vanessa, Sandrine

Merci à vous toutes de m'avoir accueilli dans cette belle pharmacie. C'est un grand plaisir de venir travailler quotidiennement avec vous. Ce que vous m'avez appris n'a pas de prix. MERCI !

A la pharmacie Labussière

Un grand merci à Sophie et à toute son équipe : Marie-Charlotte, Thibaut, Benoit, Elsa, Carole, Elsa, Marielle, Audrey, Sébastien, Delphine, Agathe, Béatrice, Camille et Baptiste. Voilà maintenant 10 mois que je fais partie de cette super équipe (un peu moins pour certains, dommage pour vous). Vous m'avez toutes et tous beaucoup apporté et beaucoup appris, J'espère vous quitter en étant meilleur pharmacien que lorsque je suis arrivé. Ne changez rien vous êtes supers !

A toutes les pharmacies dans lesquelles j'ai eu la chance de travailler jusqu'à maintenant,

Merci à tous, car c'est aussi grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui.

A mes parents,

Merci de m'avoir toujours accompagné et soutenu dans mes projets. Le début des études n'a pas été facile mais aujourd'hui on peut enfin dire que c'est terminé ! Mais il reste encore un grand chemin devant moi et je ne doute pas sur votre soutien pour tous les projets qui arrivent. J'espère vous avoir rendu fier de moi, autant que je le suis d'être votre fils.

A mes grands-mères,

Vous nous avez malheureusement toutes les deux quitté. J'espère que vous auriez été fières de votre petit fils. Vous nous manquez.

A mes grands-pères,

Je n'ai jamais eu la chance et l'honneur de vous connaître, mais je sais que je vous aurais beaucoup aimé. J'espère que de là ou vous êtes, vous êtes heureux de voir tout le chemin parcouru.

A mon oncle, ma tante, ma cousine et Jaja,

Merci pour tous les moments que nous avons passés ensemble. On ne se voit pas très souvent mais vous êtes toujours présents dans mon cœur.

A ma belle-famille,

C'est vraiment un grand plaisir et grand honneur de faire partie de votre famille. Et un merci tout spécial à Mireille pour tous tes conseils et la relecture de ce travail ! Ne changez rien.

A mes amis de toujours,

Matthieu : j'ai eu la chance de te connaître pendant ces études. Tu es comme un frère pour moi. Merci pour tout, je n'ai rien de plus à te dire tu sais déjà tout.

Alexis : que de moments passés ensemble depuis la PACES. Je pense qu'il n'y a pas beaucoup de conneries qu'on n'a pas faites ensemble. Reste comme tu es, gentil, prévenant et avec ce gros grain de folie et de Fête !

Thibaut : ça fait déjà un moment que je me demande si tu n'es pas le plus bête de nous tous. Ta gentillesse n'a aucune limite, et c'est un vrai plaisir de te compter parmi mes meilleurs amis !

Damien : le plus fort de nous tous. Merci pour ta générosité et pour tous les moments passés ensemble.

Ludovic : que de souvenirs passés ensemble aux quatre coins de la France. Tu es vraiment quelqu'un d'adorable mon Ludo, et c'est toujours un grand plaisir pour moi de te revoir.

Marjo et Zough : vous êtes les mamans de ce petit groupe que nous avons. Heureusement que vous avez été là pour veiller sur nous pendant toutes ces années. Vous êtes les meilleures !

Leslie : que dire d'une femme comme toi. Énormément de choses. Tu es une femme avec beaucoup de valeurs qui te tiennent vraiment à cœur, quitte des fois à ne pas nous comprendre. Mais je sais que tes combats sont bons et justes. Nos chemins se sont un peu séparés ces derniers temps mais ce sera toujours un grand plaisir pour moi de te revoir.

Hugues : tu es et tu resteras notre champion ! Merci pour toutes les conneries.

Pierre-Marie : tu es vraiment une belle personne. Même si le diable se cache en toi.

Vincent : mon ami du Sud. Nous aussi que de chemin parcouru depuis notre rencontre. Et ce n'est pas prêt de se terminer avec tous les projets que l'on a ! Tu es un véritable ami, sur qui on peut toujours compter et qui sait ce qu'il veut. Je te souhaite le meilleur pour l'avenir, notamment pour le mois de juin prochain. J'espère quand même que tu ne partiras pas trop loin, sinon avec qui je vais manger du canard ?

Kevin : l'homme parfait, en couple depuis toujours, et maintenant bientôt papa ... J'espère qu'on arrivera à se voir plus souvent qu'actuellement, surtout pour rencontrer le petit Louis.

Il n'y a pas assez de place pour tout vous dire. Vous êtes vraiment plus que des amis pour moi, vous êtes une vraie famille !

A Julie, Pauline, Claire, Clémence, Lisou, Chatte, Quentin, Laura, Alex, Guillem, Thibaut, Jean-Baptiste, Marie, Arthur, Charles et à tous ceux qui m'ont accompagné pendant les études, un grand merci pour avoir fait de ces années ce qu'elles sont.

A tous les copains de France, King, Verger, La kip, Les pompistadores, Eloïse, Maïlys, Nicolas etc etc ... merci pour toutes les bêtises en AG

A nos « vieux » : Fred, JC, Denis, Catha, Lisa, Juliette, Théo, Manon, Simon, Marie, Laure, Charlat, Goum's et les autres pour tout ce que vous avez pu nous apprendre. Ces années n'auraient pas eu la même saveur sans vous.

Aux « jeunes » : Simon, Thomas, Val, Marie, Delphine, Léa, Pascaline, Emma, et tous les autres, ainsi qu'aux encore plus jeunes, j'espère que vous aurez pu prendre un peu de notre connerie. C'était un plaisir d'apprendre à vous connaître et de propager la Fête à vos côtés.

Aux amis carabs : si on a bien une force à Limoges (en dehors de la Fête) c'est d'avoir une faculté mixte. Même si j'aime pas vos « combars », je vous aime quand même et c'est bien le principal !

A la belle ACEMPL (ou ACE2MPL comme les jeunes disent maintenant), merci pour tous ces moments associatifs. Ça m'a tellement apporté, je ne l'oublierai jamais. De très bons moments et de très belles expériences au cours de ces 3 années de bureau, ce qui nous a même poussé à se lancer dans l'orga d'une AG. Et merci à Fafa de nous avoir supporté. Pour que vive la Fête, vive l'ACEMPL.

A Limoges aka la plus belle ville de France, tout cela n'aurait sûrement pas eu le même charme dans une autre ville.

Et comme on dit le meilleur pour la fin, **à toi Juliette**, toi qui partage maintenant ma vie depuis 3 ans. Merci de m'avoir soutenu dans l'écriture de cette thèse et d'avoir tout mis en œuvre pour que je puisse y travailler dans les meilleures conditions. Merci pour toutes tes petites attentions quotidiennes et pour tout ce que tu peux m'apporter. La vie est devant nous et nous ne faisons que commencer nos projets. De belles années arrivent à tes côtés. Je t'aime !

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction.....	5
I. Introduction : La peau	7
I.1. Généralités	7
I.2. Structure	7
I.2.1. L'épiderme	8
I.2.1.1. Les kératinocytes.....	8
I.2.1.2. Les mélanocytes.....	9
I.2.1.3. Les cellules de Langerhans.....	9
I.2.1.4. Les cellules de Merkel.....	10
I.2.2. La jonction dermo-épidermique	10
I.2.3. Le derme	10
I.2.4. L'hypoderme	11
I.3. Focus sur les mélanocytes	11
I.3.1. Caractéristiques et rôles	11
I.3.2. La mélanogénèse et son contrôle.....	12
II. Le mélanome.....	15
II.1. Facteurs de risque	15
II.1.1. Exposition aux UV.....	15
II.1.2. Phototype	17
II.1.3. Nombre de naevus.....	19
II.1.4. Antécédent familial ou personnel de mélanome	20
II.1.5. Autres.....	20
II.2. Epidémiologie	20
II.2.1. Incidence en France	21
II.2.2. Mortalité en France	22
II.2.3. Incidence et mortalité en fonction de l'âge.....	23
II.2.4. Survie nette	24
II.3. Physiopathologie du mélanome	25
II.3.1. Progression tumorale.....	25
II.3.2. Invasion et formation de métastases	28
II.3.3. Hypervariabilité génomique	30
II.3.3.1. Le gène BRAF et la voie des MAP-kinases (MAPK).....	31
II.3.3.2. La voie PI3K/AKT	34
II.3.3.3. Autres gènes	34
II.4. Principaux types de mélanome et Classification	35
II.4.1. Mélanomes avec phase d'extension horizontale	35
II.4.1.1. Le mélanome à extension superficielle (SSM).....	35
II.4.1.2. Le mélanome acral lentigineux (ALM).....	36
II.4.1.3. Le lentigo malin	37
II.4.2. Mélanome sans phase d'extension horizontale	38
II.5. Diagnostic.....	39
II.5.1. Bilan initial et Classification.....	41
II.6. Surveillance	44
II.7. Les différents traitements du mélanome	45
II.7.1. Le choix du ou des traitement(s).....	45
II.7.1.1. La chirurgie.....	48

II.7.1.2. Traitements médicamenteux	49
II.7.1.2.1. Les thérapies ciblées	51
II.7.1.2.1.1. Les anti-BRAF	52
II.7.1.2.1.1.1. Le Vemurafenib – ZELBORAF®.....	52
II.7.1.2.1.1.2. Le Dabrafenib – TAFINLAR®	53
II.7.1.2.1.1.3. Encorafenib – BRAFTOVI®.....	54
II.7.1.2.1.2. Les anti-MEK.....	54
II.7.1.2.1.2.1. Trametinib – MEKINIST®	55
II.7.1.2.1.2.2. Cobimetinib – COTELLIC®	55
II.7.1.2.1.2.3. Binimetinib – MEKTOVI®	56
II.7.1.2.1.3. Les associations anti-BRAF/anti-MEK	56
II.7.1.2.1.3.1. Vemurafenib / Cobimetinib	56
II.7.1.2.1.3.2. Dabrafenib / Trametinib	57
II.7.1.2.1.3.3. Encorafenib / Binimetinib	58
II.7.1.2.2. La chimiothérapie.....	59
II.7.1.2.2.1. La dacarbazine.....	59
II.7.1.2.2.2. Le témozolomide	60
II.7.1.2.2.3. La Fotémustine.....	60
II.7.1.2.3. La radiothérapie	61
III. L'immunothérapie	63
III.1. Historique de l'immunothérapie	63
III.2. Principes de l'immunothérapie dans le mélanome	65
III.2.1. CTLA-4.....	67
III.2.2. PD-1/PD-L1.....	68
III.2.3. Interférons alpha & Interleukine 2	71
III.2.3.1. Interférons alpha.....	71
III.2.3.2. Interleukine 2 – PROLEUKIN®	72
III.3. Anti CTLA-4 : ipilimumab – YERVOY®	72
III.3.1. Essais cliniques	73
III.3.2. Posologie & Mode d'administration.....	77
III.4. Les anti-PD1 : nivolumab – OPDIVO® & pembrolizumab – KEYTRUDA®.....	77
III.4.1. Nivolumab	77
III.4.1.1. Essais cliniques	77
III.4.1.2. Posologie & Mode d'administration	80
III.4.2. Pembrolizumab	81
III.4.2.1. Essais cliniques	81
III.4.2.2. Posologie & Mode d'administration	84
III.5. Association anti-CTLA4 & anti-PD1	84
III.5.1. Essais cliniques	84
III.5.2. Posologie & Mode d'administration.....	85
III.6. Bilan sur la prise en charge des mélanomes de stade III et IV inopérables.....	86
III.7. Effets indésirables des inhibiteurs de checkpoint.....	87
III.8. Déclaration des Effets Indésirables	92
III.8.1. Introduction à la Pharmacovigilance	92
III.8.2. Ses missions	93
III.8.3. Ses acteurs	93
III.9. Gestion des effets indésirables & Conseils à l'officine	96
III.9.1. Recommandations sur la gestion des effets indésirables.....	96
III.9.1.1. Prévention	97
III.9.1.2. Anticipation	98
III.9.1.3. Détection	98

III.9.1.4. Traitement	99
III.9.1.5. Surveillance	102
III.9.2. Prise en charge des principaux effets indésirables d'origine immunologique et conseils aux patients.....	103
III.9.2.1. Toxicité cutanéomuqueuse	103
III.9.2.2. Toxicité digestive	107
III.9.2.3. Toxicité endocrinienne.....	111
III.9.2.3.1. Exemple d'un cas de dysthyroïdie immune rapporté au CRPV de Limoges	115
III.9.2.4. Toxicité hépatique	117
III.9.2.4.1. Exemple d'un cas d'hépatite d'origine immune rapporté au CRPV de Limoges	119
III.9.3. Le patient cancéreux à l'officine.....	121
Conclusion.....	125
Références bibliographiques.....	127
Annexes	138
Serment De Galien.....	142

Table des illustrations

Figure 1 : Schéma général de la peau	7
Figure 2 : Structure de l'épiderme	8
Figure 3 : Mélanocyte.....	11
Figure 4 : Une unité épidermique de mélanisation (UEM)	12
Figure 5 : Biosynthèse des mélanines	13
Figure 6 : Acteurs moléculaires du transport et transfert des mélanosomes	14
Figure 7 : Emission des rayonnements ultraviolets sur Terre	16
Figure 8 : Emission des rayonnements ultraviolets à travers les nuages (A) et la peau (B)..	16
Figure 9 : Intensité de l'exposition aux rayonnements UV	19
Figure 10 : Incidence des cancers par localisation en 2012 chez les hommes	21
Figure 11 : Incidence des cancers par localisation en 2012 chez les femmes	21
Figure 12 : Evolution de l'incidence et de la mortalité du mélanome selon le sexe entre 1980 et 2012	23
Figure 13 : Représentation de la classification de Clark et développement du mélanome....	27
Figure 14 : Synthèse des étapes nécessaires au développement d'une métastase	28
Figure 15 : Représentation du modèle linéaire de sélection clonale et du modèle de dissémination précoce.....	29
Figure 16 : Rôle du microenvironnement dans la dissémination de cellules cancéreuses	30
Figure 17 : Vue d'ensemble de la voie de signalisation des MAP-kinases	32
Figure 18 : Activation du récepteur EGF et des voies de signalisation en aval	33
Figure 19 : Schéma simplifié de la voie des MAP-kinases et de la voie PI3K/AKT et de leur interconnexion	34
Figure 20 : Mélanome à extension superficielle	36
Figure 21 : Mélanome acral lentigineux	36
Figure 22 : Mélanose de Dubreuilh	37
Figure 23 : Mélanome de Dubreuilh avec nodule invasif	38
Figure 24 : Mélanome nodulaire pigmenté.....	38
Figure 25 : Mélanome nodulaire achromique et ulcéré de localisation palmaire	39
Figure 26 : Image d'un naevus vu en dermoscopie	39
Figure 27 : Règle "ABCDE"	40
Figure 28 : Indice de Breslow.....	41
Figure 29 : Repérage et exérèse d'un mélanome	48
Figure 30 : Vue d'ensemble des voies MAPK/ERK (en bleu) et PI3K/AKT (en rose) et des lieux d'action des molécules approuvées dans le traitement du mélanome (en vert).....	50

Figure 31 : Arbre décisionnel des traitements systémiques de 1 ^{ère} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} ligne dans le mélanome de stade III inopérable ou de stade IV, hors métastase cérébrale	51
Figure 32 : Capacités distinctives des cancers	63
Figure 33 : Représentation schématique des principaux checkpoints immunitaires (en rouge les cibles des inhibiteurs existants actuellement)	66
Figure 34 : Equilibre de la réponse immunitaire en fonction des check-points	66
Figure 35 : Fonctions immunorégulatrices de CTLA-4.....	67
Figure 36 : Expression de PD-L1 à la surface tumorale : signification et pronostic clinique ..	69
Figure 37 : Les Checkpoints immunitaires d'après Pardoll	70
Figure 38 : Cibles des inhibiteurs de checkpoints immunologiques dans le mélanome métastatique.....	71
Figure 39 : Analyse primaire de survie globale groupée des 12 études	76
Figure 40 : Spectre de toxicité des inhibiteurs de point de contrôle immunologique	88
Figure 41 : Cinétique et niveau de toxicité des principaux effets indésirables induits par une immunothérapie.....	90
Figure 42 : La pharmacovigilance française	94
Figure 43 : Les cinq piliers de la prise en charge des effets indésirables d'origine immunitaire	96
Figure 44 : Stratégie globale de prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique	99
Figure 45 : Représentation schématique des zones de la surface du corps	104
Figure 46 : Prise en charge des diarrhées et colites d'origine immunologique	109
Figure 47 : Bilan biologique endocrinien à réaliser avant et pendant une immunothérapie. 113	
Figure 48 : Prise en charge des dysthyroïdies d'origine immune d'après le consensus de la Société française d'Endocrinologie (2018).....	114
Figure 49 : Diagnostic d'une toxicité hépatique liée au médicament	117
Figure 50 : Mise en place des soins : articulation entre l'hôpital et le domicile	122

Table des tableaux

Tableau 1 : Longueur d'onde des différents types d'UV.....	15
Tableau 2 : Classification des phototypes en fonction de la couleur de la peau, des cheveux et des yeux.....	18
Tableau 3 : Risque relatif de développer un mélanome en fonction du phototype	18
Tableau 4 : Phototype et réaction aux rayonnements UV.....	19
Tableau 5 : Risque relatif de développer un mélanome en fonction du nombre de naevus communs et/ou atypiques	20
Tableau 6 : Taux d'incidence en France selon l'année	22
Tableau 7 : Taux de mortalité en France selon l'année	22
Tableau 8 : Nombre de cas et de décès dû au mélanome en France en 2012 par sexe et par tranche d'âge.....	23
Tableau 9 : Risque cumulé (%) de développer ou de décéder d'un mélanome avant 75 ans en fonction de sa cohorte de naissance.....	24
Tableau 10 : SN(1), SN(5) et SN(5/1) chez des hommes et femmes atteints de mélanome diagnostiqué en 2010 par âge (%) [IC à 95%]	24
Tableau 11 : SN(5), SN(10) et SN(10/5) chez des hommes et femmes atteints de mélanome diagnostiqué en 2005 par âge (%) [IC à 95%]	25
Tableau 12 : Etapes de progression tumorale du mélanome selon la classification de Clark ²⁶	
Tableau 13 : Principaux marqueurs antigéniques de progression tumorale dans les mélanomes.....	27
Tableau 14 : Anomalies génétiques et fréquence dans le mélanome	31
Tableau 15 : Classification AJCC, 8ème édition	42
Tableau 16 : Taux de survie à 5 ans.....	43
Tableau 17 : Bilan initial en fonction du stade du mélanome (recommandations 2016).....	44
Tableau 18 : Surveillance du mélanome en fonction de son stade (recommandations 2016)	44
Tableau 19 : Traitements recommandés en 1ère et 2ème intention du mélanome de stade III non opérable et IV	46
Tableau 20 : Données de tolérance de l'étude coBRIM.....	57
Tableau 21 : Résultats des trois essais de phase III d'association inhibiteur de BRAF + inhibiteur de MEK.....	58
Tableau 22 : Exemple de taux de réponse de chimiothérapies utilisées seules ou en association	61
Tableau 23 : Survie globale durant l'étude MDX010-20.....	73
Tableau 24 : Effets indésirables lors de l'étude MDX010-20	74
Tableau 25 : Survie globale durant l'étude CA 184-024.....	75

Tableau 26 : Principaux résultats observés durant l'étude CheckMate 066	78
Tableau 27 : Effets indésirables constatés lors de l'étude CheckMate 066	79
Tableau 28 : Principaux résultats à 3 ans de l'étude CheckMate 066	80
Tableau 29 : Résultats de survie à 5 ans des patients atteints de mélanome avancé traités par pembrolizumab dans l'étude Keynote 001	82
Tableau 30 : Résultats d'efficacité dans l'étude Keynote 002.....	83
Tableau 31 : Résumé des principaux effets indésirables liés aux traitements, survenus au cours des essais cliniques.....	89
Tableau 32 : Spectre des effets indésirables fatals liés au système immunitaire dans la base Vigilyze	91
Tableau 33 : Spectre des effets indésirables fatals liés au système immunitaire dans les 112 essais cliniques concernant se rapportant à ces molécules	92
Tableau 34 : Principales modifications de traitement à apporter en cas d'effets indésirables d'origine immunologique chez des patients traités par inhibiteur de point de contrôle	102
Tableau 35 : Classification CTCAE des Rashes maculo-papuleux et des prurits.....	104
Tableau 36 : Prise en charge des éruptions maculo-papuleuses (rash) d'origine immunologique	105
Tableau 37 : Classification CTCAE des diarrhées et des colites	107
Tableau 38 : Liste non exhaustive des aliments à privilégier/à éviter en cas de diarrhée ...	111
Tableau 39 : Principaux signes d'une hyper/hypothyroïdie.....	113
Tableau 40 : Présentation générale du patient (1).....	115
Tableau 41 : Résultats biologiques endocriniens du patient au cours du traitement par Keytruda®	116
Tableau 42 : Résultats fournis par le CRPV de Limoges.....	116
Tableau 43 : Recommandation de l'ESMO dans la prise en charge des hépatites liées aux traitements d'immunothérapie	118
Tableau 44 : Présentation générale du patient (2).....	119
Tableau 45 : Résultats biologiques du patient au cours du traitement par Yervoy® + Opdivo®	120
Tableau 46 : Résultats du CRPV de Limoges sur l'imputabilité du traitement.....	120

Liste des abréviations

Ac : anticorps

AINS : anti inflammatoire non stéroïdien

AJCC : American Joint Committee on Cancer

ALAT : alanines aminotransférases

ALM : acral lentiginous melanoma (mélanome acral lentigineux)

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ASAT : aspartates aminotransférases

ASMR : amélioration du service médical rendu

ATP : adénosine triphosphate

BHE : barrière hémato-encéphalique

CEC : carcinome épidermoïde cutané

CHMP : comité des médicaments à usage humain

CHU : centre hospitalier universitaire

CKI : check-point inhibitor

CMDh : Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human

CMH : complexe majeur d'histo-compatibilité

CRP : protéine C-réactive

CRPV : centre regional de pharmacovigilance

CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4

DMP : dossier médical partagé

DP : dossier pharmaceutique

EGF : epidermal growth factor

EGFR : epidermal growth factor receptor

EI : effet(s) indésirable(s)

EMA : European medicines agency (agence européenne des médicaments)

ESMO : european society for medical oncology

FDA : food and drug administration

FGFR : fibroblast Growth Factor Receptor

FSH : hormone folliculo-stimulante

GDP : guanosine diphosphate

GTP : guanosine triphosphate

HAS : haute autorité de santé
HER : human epidermal growth factor
IC : intervalley de confiance
IFN : interferon
IG : immunoglobuline
IGFR : insulin-like Growth Factor Receptor
InCa : institut national du cancer
IUV : indice universel de rayonnement ultraviolet solaire
IV : intraveineux
L_B : lymphocyte B
LDH : lactate déshydrogénase
LH : hormone lutéinisante
LM : lentigo malina
LMM : lentigo malina melanoma
LSN : limite supérieure de la normale
L_T : lymphocyte T
MEC : matrice extra-cellulaire
NGF : neural growth factor
OMS : organisation mondiale de la santé
PAL : phosphatases alcalines
PD1 : programmed cell death 1
PDGF : platelet-derived growth factor
PD-L1 : programmed death ligand 1
PDGFR : platelet Derived Growth Factor Receptor
PFS : survie sans progression
POMC : pro-opiomélanocortine
PRAC : pharmacovigilance risk assessment commitee
PTEN : phosphatase and tensin homolog
RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire
RCP : résumé des caractéristiques produit
SC : surface corporelle
SG : survie globale
SMR : service médical rendu
SNDV : société nationale des dermatologues-vénérologues

SPF : sun protecting factor

SSM : superficial spreading melanoma (mélanome à extension superficielle)

T4L : Tétraiodothyronine libre

TcR: T-cell receptor

TK : tyrosine kinase

TNF : tumor necrosis factor

TNF-R : tumor necrosis factor – receptor

TSH : thyroid stimulating hormon

UE : union européenne

UEM : unité épidermique de mélanisation

UV : ultraviolet

Introduction

La peau constitue le revêtement du corps humain et nous est indispensable dans les échanges que nous mettons en œuvre avec notre environnement. Elle nous permet évidemment de toucher, de sentir, de ressentir mais également de gérer notre température corporelle et de nous protéger des agressions extérieures. A côté de son rôle physiologique, la peau joue aussi un rôle social. Elle est la première image que l'on donne de soi au travers de notre apparence.

Au fil des siècles, l'Homme a jugé sa beauté de différentes manières. Durant des siècles la peau blanche s'est imposée et a été critère de beauté. Déjà au temps de la Grèce antique, les athéniennes s'enduisaient la peau avec du blanc de céruse. La peau bronzée était alors le signe des travailleurs. Cette notion a perduré pendant des siècles et a été renforcée par l'Église qui considérait la peau blanche comme le signe de la virginité et de l'innocence, en opposition à la peau noire qui renvoyait au diable, aux péchés, à la damnation. L'Histoire, durant les périodes des grandes découvertes et de la colonisation, a accentué cette idée en associant la peau noire aux « races inférieures », promulguant la peau blanche comme supérieure.

A la fin du XIX^{ème} siècle commence à apparaître l'héliothérapie (thérapie par cure de lumière), prodiguée notamment chez les patients tuberculeux. Puis dans les années 1920 tout s'inverse. A cette époque Coco Chanel décide de se laisser « brunir » à Deauville. C'est un scandale à l'époque pourtant à l'origine du bronzage. L'exposition au soleil se généralise à la fin de la seconde guerre mondiale et l'apparition des congés payés en 1936 permet une explosion de ce phénomène. Avec le développement du réseau routier et ferroviaire en parallèle, une grande partie de la population est en mesure d'aller à la mer et le teint hâlé, bronzé devient la nouvelle norme. La peau blanche est identifiée aux personnes ne pouvant aller en vacances. Au début des années 1980, la mode est au teint hâlé toute l'année. Commence alors à apparaître les premiers UV artificiels.

Mais après une cinquantaine d'années d'exposition solaire, on découvre que l'exposition solaire n'est pas sans risque ... En 1980, le nombre de cas incidents annuels de mélanome est de 786 chez les hommes et de 1493 chez les femmes. Ce chiffre atteint respectivement 5429 et 5747 en 2012 (1).

Le mélanome existe depuis toujours mais nous en trouvons peu de traces avant le XX^{ème} siècle. La plus ancienne mise en évidence du mélanome a été faite dans les années 1960 sur des squelettes de momies précolombiennes datant de 2400 ans (2). Hippocrate parle à plusieurs reprises dans ses ouvrages de « tumeur noire ». Différents termes ont traversé les époques pour parler de cette maladie. Il faudra attendre 1838, pour que Robert Carswell introduise pour la première fois le terme de mélanome dans son œuvre maîtresse le *Pathological Anatomy*. De nombreux médecins se penchent sur cette maladie au fil des années apportant des notions de physiopathologies, de traitements chirurgicaux, de classification ... parfois erronées. Les grandes lignes de la connaissance de cette maladie sont parfaitement connues à la fin du XIX^{ème} siècle. Il en est de même avec les techniques de traitement de cette époque.

Le XX^{ème} siècle permettra un affinement des connaissances histologiques puis cytologiques et génétiques permis grâce au progrès de la technologie et de la médecine. En 1956, un mathématicien du nom de Henry Lancaster est le premier à faire le lien entre les rayons solaires et l'incidence du mélanome. Puis en 1966, Wallace Clark donne une échelle de

classification basée sur l'examen histologique. En 1970, Alexander Breslow montre que le pronostic de survie est lié à la fois à la taille de la tumeur et à son niveau d'invasion. Les travaux de ces deux hommes sont toujours d'actualité aujourd'hui et jouent un rôle majeur. (2)

De nouveaux traitements apparaissent également à cette époque dont l'immunothérapie. Bien qu'elle ait connu son heure de gloire dans les années 1970, elle a ensuite progressivement été abandonnée. Beaucoup plus récemment, de nouveaux traitements d'immunothérapie ont vu le jour : les inhibiteurs de point de contrôle, qui ont révolutionné dans un premier temps la prise en charge du mélanome, avant d'étendre leurs indications à d'autres cancers.

I. Introduction : La peau

I.1. Généralités

La peau représente le plus gros organe du corps humain, de par son poids (la moitié du poids corporel) mais également de par sa surface qui est d'environ 2m^2 chez un adulte moyen. Elle est en continuité avec les muqueuses présentes dans les cavités naturelles et forme ainsi une véritable enveloppe pour notre corps.

La peau est un véritable organe qui va donc avoir différentes fonctions au sein de notre organisme. Elle a un rôle primordial de protection notamment contre les agressions mécaniques, chimiques ou microbiennes mais également contre les radiations lumineuses. Elle permet d'échanger avec le monde qui nous entoure, grâce à la présence de nombreuses terminaisons nerveuses : stimuli tactiles, douloureux ou encore thermiques. Du fait de sa structure elle intervient directement dans les phénomènes de thermorégulation nécessaires à notre survie. Elle joue également un rôle important dans la réponse immunitaire par le biais des cellules dendritiques, des cellules de Langerhans ou encore grâce à la présence de lymphocytes T mémoires capables de répondre à des agressions antigéniques successives.

Toutes ces missions impliquent une structure complexe, aussi bien sur un plan cellulaire que sur un plan histologique.

I.2. Structure

On peut diviser la peau en 4 couches superposées : l'épiderme, la jonction dermo-épidermique, le derme et l'hypoderme. Chacune de ces parties possède ses propres caractéristiques et ses propres fonctions.

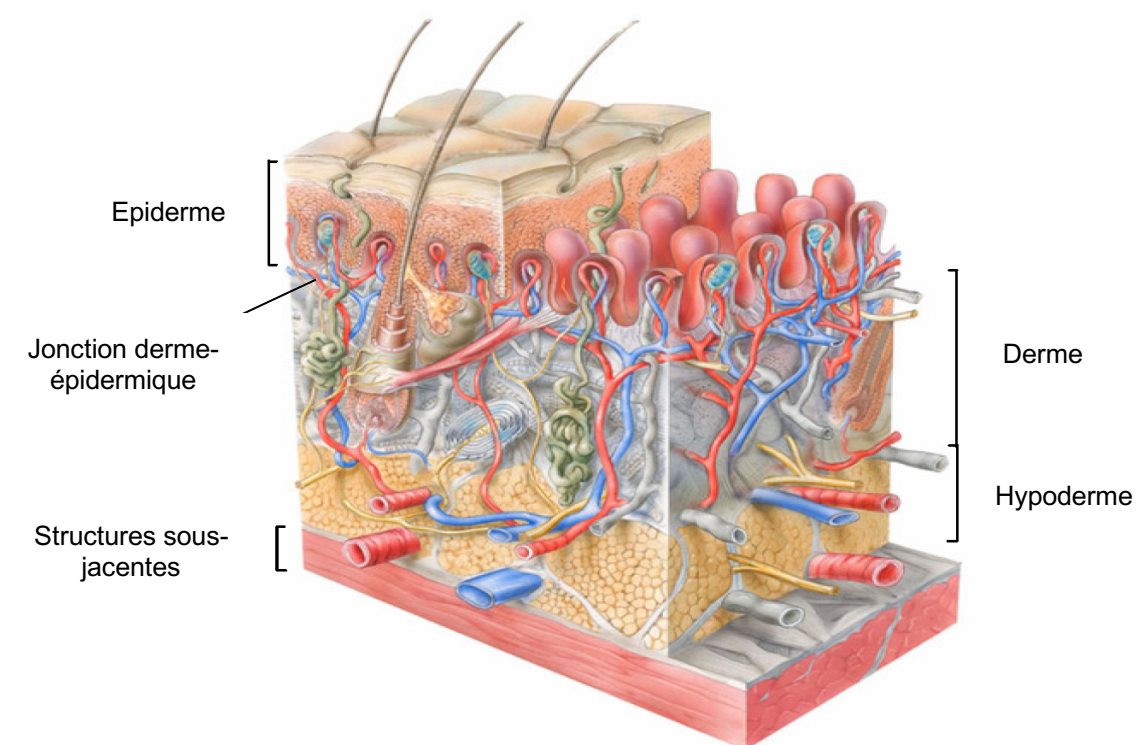


Figure 1 : Schéma général de la peau

Source : (3)

I.2.1. L'épiderme

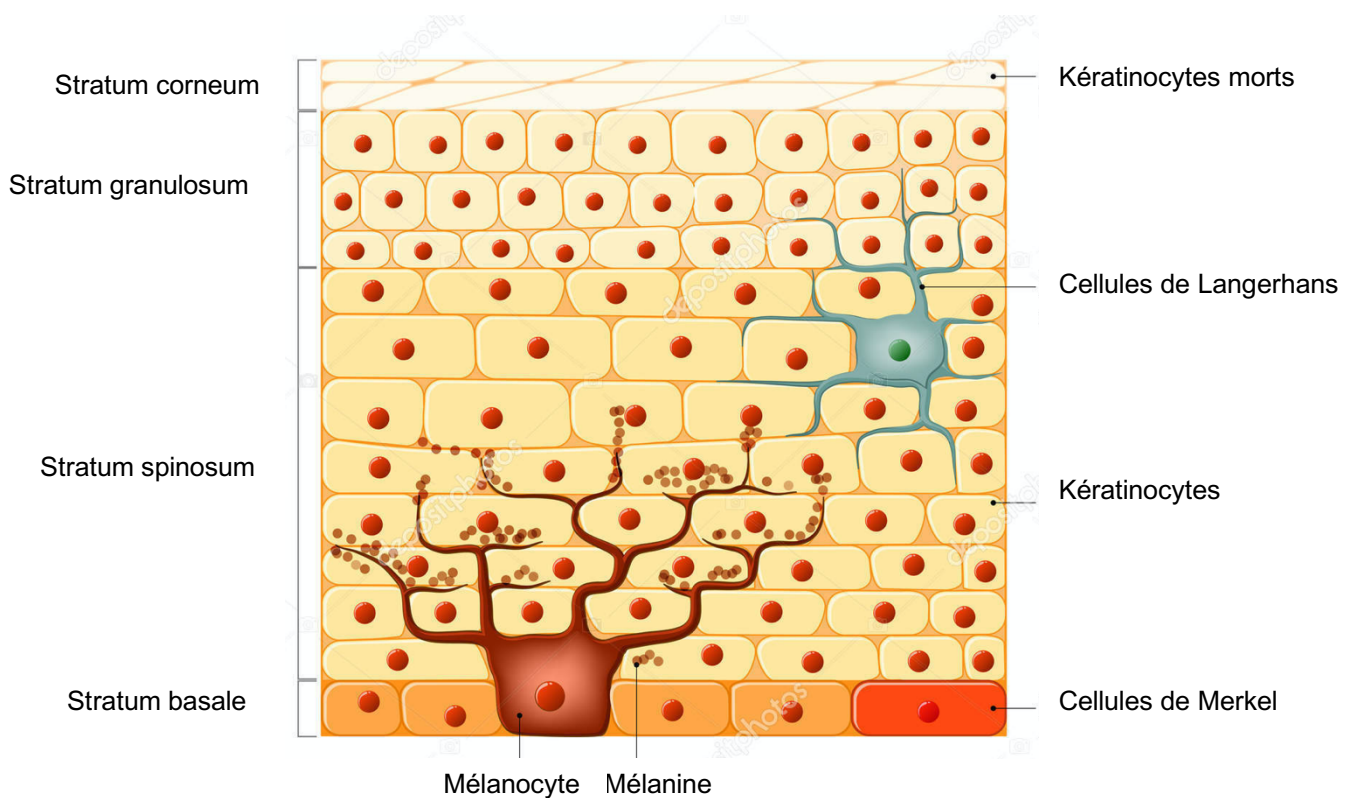


Figure 2 : Structure de l'épiderme

Histologiquement, l'épiderme est un épithélium de revêtement, stratifié, kératinisé et pavimenteux. En fonction de son épaisseur, on qualifie par convention, la peau de fine (0,4mm au niveau de la paupière) ou d'épaisse (1,6mm au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds).

Il possède plusieurs terminaisons nerveuses sensibles mais il n'est pas vascularisé.

Il est normalement constitué de 4 lignées cellulaires : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel. La présence d'autres types cellulaires dans l'épiderme est pathologique.

I.2.1.1. Les kératinocytes

Les kératinocytes représentent 80% des cellules totales de l'épiderme. Il s'agit de cellules qui proviennent de l'ectoderme. L'organisation de ces cellules se fait en différentes couches, ce qui donne à l'épiderme ses caractéristiques morphologiques : pavimenteux et stratifié. Au total, les kératinocytes s'organisent en 4 couches :

- La couche basale ou stratum basale, est la partie la plus profonde de l'épiderme. Elle est constituée d'une seule assise de kératinocytes qui ont ici une forme cylindrique. Ils sont ainsi directement en contact avec la jonction dermo-épidermique, permettant ainsi d'ancrer solidement l'épiderme aux autres couches. C'est dans cette partie que se trouve des cellules souches, de forme cuboïdale, qui permettent de renouveler de façon permanente l'épiderme.
- La couche spinieuse ou stratum spinosum est composée de plusieurs assises de kératinocytes qui ont cette fois une forme polygonale. Au microscope, ils apparaissent

avec des sortes d'épines sur leur pourtour, d'où le nom de cette couche. Il s'agit en fait de desmosomes, qui permettent aux kératinocytes de se lier, de s'accrocher entre eux.

- La couche granuleuse ou stratum granulosum, dans laquelle on retrouve plusieurs couches de cellules aplaties, orientées parallèlement à la jonction dermo-épidermique. Il apparaît dans le cytoplasme des kératinocytes des granulations basophiles, appelés grains de kératohyaline, donnant son nom à cette couche. Les kératinocytes possèdent ici deux caractéristiques spécifiques : les grains de kératohyaline et les kératinosomes.
- La couche cornée ou stratum corneum, représente la partie la plus externe de l'épiderme. Elle est composée de cellules apoptotiques, aplaties et anucléées appelées cornéocytes. Elle est compacte en profondeur et desquamante en superficie. A chaque cornéocyte desquamé, un nouveau kératinocyte apparaît dans la couche basale de manière à ce que l'épiderme se renouvelle perpétuellement.

Une 5^{ème} couche, appelée couche claire ou stratum lucidum, est retrouvée uniquement dans les zones de peau épaisse. Elle est située entre les couches granuleuse et cornée et est constituée de plusieurs assises de cellules aplaties.

La migration des kératinocytes des couches les plus profondes jusqu'aux plus superficielles dure entre 3 et 4 semaines. Tout au long de ces couches, les kératinocytes subissent différents changements, structuraux et biochimiques, dont le plus important est la kératinisation. La kératinisation est le processus par lequel les cellules synthétisent les kératines. Les kératines sont des protéines du cytosquelette, qui permettent de former un véritable réseau filamenteux assurant ainsi la résistance de la peau. Au total on dénombre actuellement 54 gènes codant pour 28 kératines de type I et 26 kératines de type II. Elles sont distribuées de manière précise au sein des différentes couches de l'épiderme, et certaines ne sont retrouvées que dans certaines zones du corps.

I.2.1.2. Les mélanocytes

Les mélanocytes représentent quantitativement la 2^{ème} population cellulaire derrière les kératinocytes. Comme ils font l'objet de la thématique de cette thèse, ils seront détaillés dans la partie II.1.

I.2.1.3. Les cellules de Langerhans

Ces cellules représentent entre 3 et 8% des cellules épidermiques, ce qui en fait la 3^{ème} population cellulaire avec une densité variant entre 200 et 1 000 cellules/mm² (4). Elles sont également retrouvées au niveau des épithéliums muqueux comme dans la bouche ou le vagin ainsi que dans les ganglions en faible pourcentage. Au sein de l'épiderme elles sont essentiellement localisées au niveau de la couche granuleuse.

Il s'agit de cellules complexes, avec de nombreux marqueurs membranaires dont notamment ceux des globules blancs mais également des molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) de classe I et II, des molécules de la famille des intégrines permettant une interaction avec les éléments de la matrice extracellulaire et intervenant dans les phénomènes de mobilité et des E-cadhérines afin d'adhérer aux kératinocytes voisins (5).

La cellule de Langerhans possède une origine hématopoïétique et est caractérisée en microscopie électronique par la présence dans son cytoplasme de granules de Birbeck qui apparaissent sous forme de « raquettes de tennis ». Elle dérive des précurseurs médullaires

CD34+ communs à d'autres types cellulaires comme les monocytes et les cellules dendritiques (6).

Cette origine lui confère un rôle capital dans l'immunité en présentant l'antigène aux lymphocytes T ; cela permet la mise en place d'une réponse immunitaire spécifique, notamment de type cellulaire (pouvant entraîner une hypersensibilité retardée). Elle est donc impliquée dans l'immunisation contre des antigènes appliqués localement.

Afin de pouvoir présenter l'antigène aux lymphocytes T il faut tout d'abord que la cellule internalise cet antigène. Ce phénomène se produit essentiellement par endocytose à l'aide de récepteurs membranaires spécifiques.

Une fois intégré à la cellule, l'antigène est partiellement dégradé dans les endosomes et assemblé avec des molécules du CMH, de classe II pour les antigènes exogènes et de classe I pour les endogènes pour la présentation aux L_T. La cellule commence en parallèle sa migration vers les ganglions lymphatiques afin de pouvoir présenter l'antigène aux lymphocytes T natifs. Lors de son transfert la cellule subit des modifications phénotypiques la transformant petit à petit en cellule présentatrice d'antigène.

I.2.1.4. Les cellules de Merkel

Elles constituent la 4^{ème} et dernière population cellulaire de l'épiderme. Elles jouent un rôle de mécanorécepteur d'une grande utilité dans la fonction du toucher. Elles produisent également des neuromédiateurs comme la sérotonine, la substance P, la somatostatine etc ... agissant sur les terminaisons nerveuses périphériques mais dont le rôle est encore mal connu. Elles sont localisées dans la couche basale, entre les kératinocytes basaux, à proximité d'une terminaison nerveuse (4). Elles sont associées en amas, on parle alors de corpuscules ou disques de Merkel.

I.2.2. La jonction dermo-épidermique

Cette jonction est une véritable interface entre le derme et l'épiderme (figure 1). Elle possède 3 couches distinctes, lui conférant une épaisseur variant entre 50 et 80 nm (5). Ces 3 couches, de la plus superficielle à la plus profonde, se nomment : lamina lucida, lamina densa et zone fibrillaire.

Elle permet d'offrir un véritable ancrage aux cellules basales de l'épiderme grâce à des filaments d'ancrage mais également par le biais de complexes jonctionnels comme les hémidesmosomes. Elle va ainsi pouvoir jouer un rôle de barrière, aussi bien en empêchant l'invasion cellulaire des couches plus profondes lors de certaines pathologies comme des cancers malins, que, à l'inverse, en régulant la migration cellulaire au cours des remaniements tissulaires. Dans les processus inflammatoires, c'est également cette jonction qui laisse migrer les lymphocytes et autres facteurs inflammatoires jusqu'au site lésé.

I.2.3. Le derme

Il s'agit d'un tissu conjonctif qui, contrairement à l'épiderme, est à la fois innervé et vascularisé. Son épaisseur moyenne est de 1 à 2mm, et il se divise en 2 parties : le derme papillaire et le derme réticulaire. Différents types cellulaires y sont présents, la cellule principale étant le fibroblaste responsable de la synthèse de la matrice extracellulaire (MEC).

Le derme papillaire se compose des papilles dermiques c'est-à-dire des saillies du derme dans l'épiderme et est formé d'un tissu conjonctif lâche. On y retrouve différents types de fibres

comme les fibres de collagène ayant un rôle structural majeur, des fibres de réticuline. On note également la présence de fibroblastes, des cellules d'origine hématopoïétiques et de terminaisons nerveuses encapsulées formant les corpuscules de Meissner, de Pacini et de Ruffini.

Le derme réticulaire est quant à lui composé d'un tissu conjonctif dense dans lequel on retrouve des fibres de collagène mais également des fibres élastiques assurant une certaine élasticité à la peau. C'est également dans cette zone que l'on retrouve de petites artéριοles, veinules nécessaires aux échanges nutritifs avec les couches profondes de l'épiderme. Des vaisseaux lymphatiques, des petits nerfs sensitifs et les muscles arrecteurs des poils y sont également localisés.

Le derme constitue le véritable support solide de la peau. Il joue un rôle important dans la thermorégulation, à la fois par la présence d'un système vasculaire mais également par la présence, dans sa partie la plus profonde, de canaux excréteurs des glandes sudorales.

Le derme est en continuité avec l'hypoderme sans limite nette entre les deux.

I.2.4. L'hypoderme

Il est constitué par des lobules graisseux de tissu adipeux blanc séparés entre eux par des septums interlobulaires. Ces septums permettent le passage des vaisseaux et des nerfs destinés à irriguer le derme. Il s'étend jusqu'aux plans aponévrotiques sous-jacents. Son épaisseur est très variable puisqu'elle dépend de la quantité de tissu adipeux présent, dont l'abondance est fonction des habitudes alimentaires de chacun, du sexe et de la région du corps.

I.3. Focus sur les mélanocytes

I.3.1. Caractéristiques et rôles

Il s'agit de cellules qui dérivent de la crête neurale et migrent jusqu'à l'épiderme entre la 8^{ème} et 14^{ème} semaine de l'embryogénèse. Ils se situent essentiellement à l'interface entre le derme et l'épiderme au niveau de la couche basale ainsi que dans les follicules pileux. Grâce à cette localisation les mélanocytes vont avoir interagir de façon importante avec les kératinocytes.

Ils sont aussi retrouvés, de manière quantitative plus anecdotique, mais tout aussi importante d'un point de vue fonctionnel, dans l'œil, au niveau de la choroïde et de l'iris.

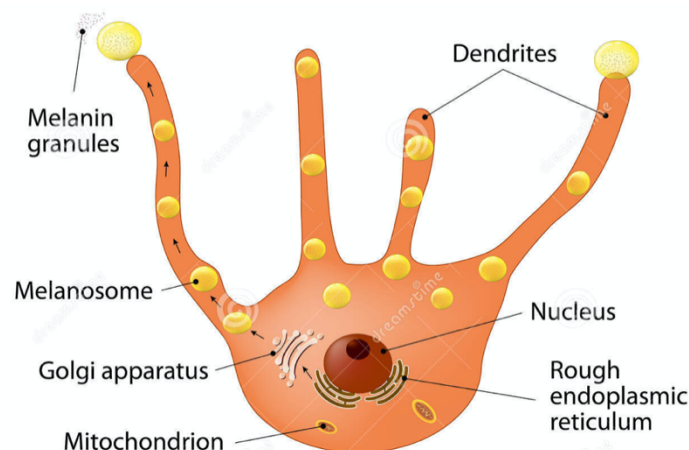


Figure 3 : Mélanocyte

Leur répartition n'est pas homogène à la surface du corps, on en retrouve par exemple 2400 par mm² au niveau des organes génitaux contre 890 par mm² sur le tronc. Elle est cependant identique chez tous les individus. Au total, ils représentent moins de 10% de la population cellulaire épidermique ce qui constitue tout de même la 2^{ème} population cellulaire après les kératinocytes.

D'un point de vue microscopique, les mélanocytes sont de grosses cellules, avec de nombreux prolongements nommés dendrites. Ces dendrites jouent un rôle important puisque ce sont eux qui vont permettre la communication avec les kératinocytes. La cellule est composée d'organites classiques comme un noyau, un appareil de golgi etc ... mais également d'organites spécifiques : les mélanosomes, situés au niveau des dendrites. Ces mélanosomes sont le siège de la mélanogénèse c'est-à-dire la fabrication de mélanine, pigment essentiel à la photoprotection.

Il existe en réalité deux types de mélanine : les phaeomélanines et les eumélanines. Il convient donc de parler des mélanines. Les mélanines ont deux rôles principaux :

- Donner à la peau sa « couleur », les phaeomélanines sont des pigments de couleur jaune-orange alors que les eumélanines sont brun-noir.
- Protéger notre organisme des rayonnements ultraviolets (UV) (les eumélanines).

Le corps du mélanocyte est situé entre les kératinocytes basaux de l'épiderme. On compte un mélanocyte pour 10 kératinocytes. Cependant, de par la présence des dendrites, un mélanocyte est capable d'interagir au total avec 36 kératinocytes. On parle d'unité épidermique de mélanisation (UEM) : un mélanocyte synthétise de la mélanine, qui est distribuée aux 36 kératinocytes avoisinants par les dendrites, comme le montre la figure ci-dessous :

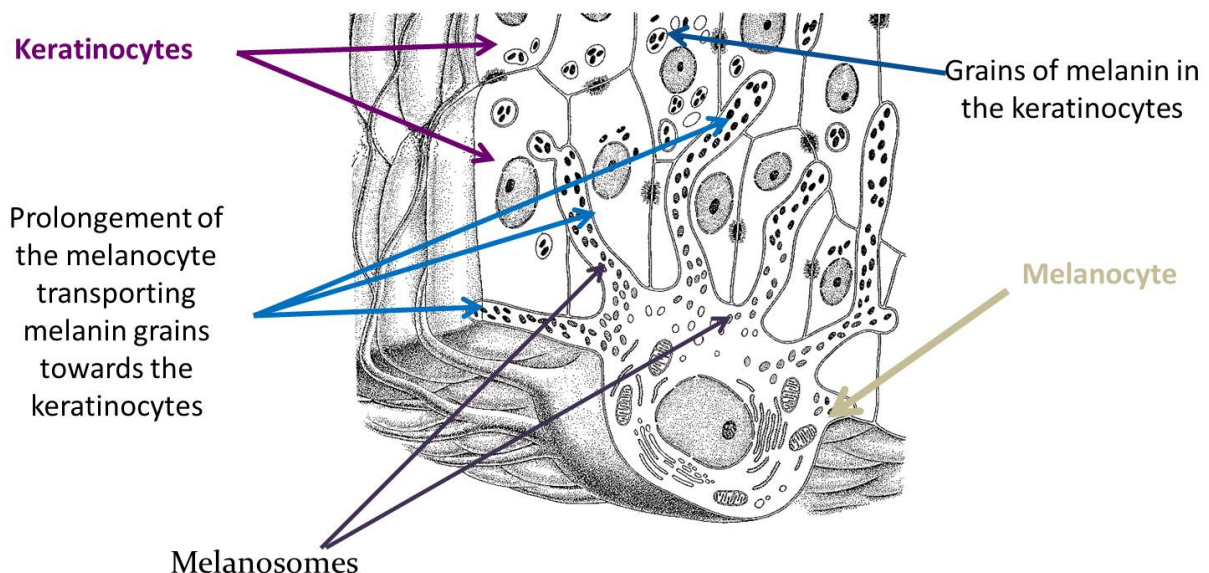


Figure 4 : Une unité épidermique de mélanisation (UEM)

I.3.2. La mélanogénèse et son contrôle

La mélanogénèse correspond à la cascade biochimique permettant de synthétiser la phaeomélanine et l'eumélanine et à leur distribution dans l'épiderme.

Elle a lieu dans les mélanosomes à partir d'un acide aminé : la tyrosine et nécessite la présence de plusieurs enzymes (figure 5).

La synthèse de toutes les mélanines (figure 5) commencent au départ par une hydroxylation de la tyrosine en DOPA. Par la suite, 2 voies distinctes permettent d'obtenir les 2 types de mélanine. Toutes les enzymes intervenant dans la synthèse de mélanine sont synthétisées au niveau de l'appareil de golgi, plus précisément du réticulum endoplasmique rugueux sous forme de précurseurs inactifs. Leur maturation se fait tout au long de l'appareil de golgi et se termine dans les dictyosomes de ce dernier.

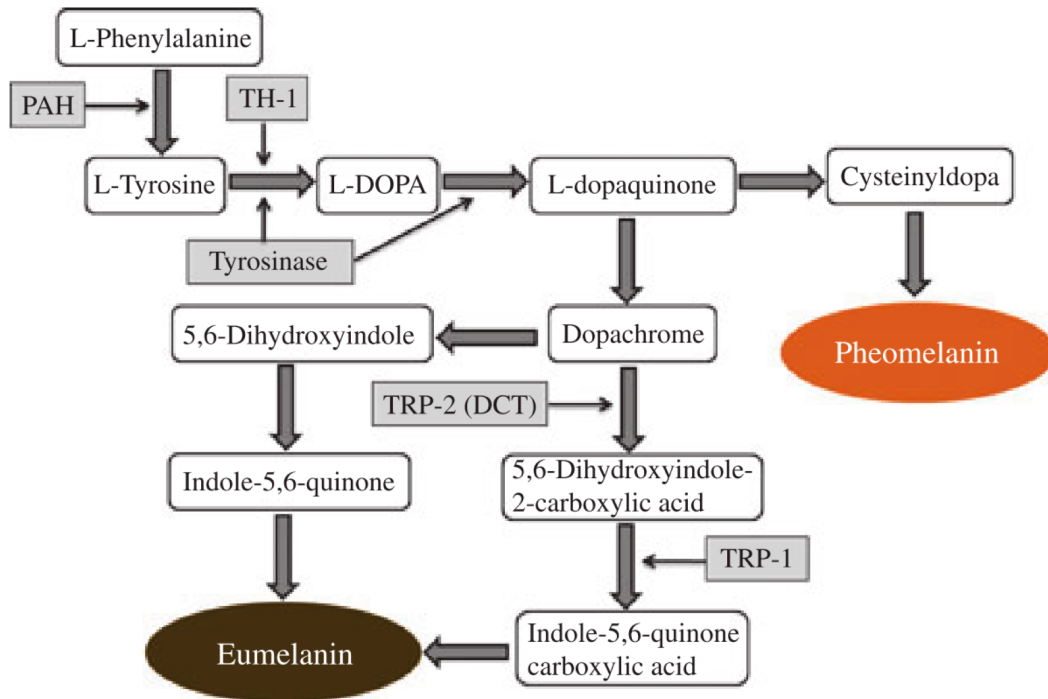


Figure 5 : Biosynthèse des mélanines

Source : (7)

La formation des mélanosomes fait partie intégrante de la mélanogénèse. Ils proviennent d'un organe présent dans le mélanocyte et commun à beaucoup de types cellulaires : l'endosome. La maturation des mélanosomes se fait en 4 stades au cours desquels ils vont acquérir des protéines de structure et des enzymes nécessaires à la mélanogénèse :

- les prémélanosomes de stade I (sphériques) et de stade II (ovales)
- les mélanosomes de stade III avec des dépôts matriciels de mélanine
- les mélanosomes « matures » de stade IV à matrice uniformément opaque

Les mélanosomes de stade IV migrent le long des dendrites mélanocytaires afin d'être transférés aux kératinocytes (figure 6). Ceux-ci vont les intégrer par phagocytose. Plusieurs facteurs viennent réguler ce transfert dont un des plus importants est le récepteur PAR-2 exprimé par les kératinocytes.

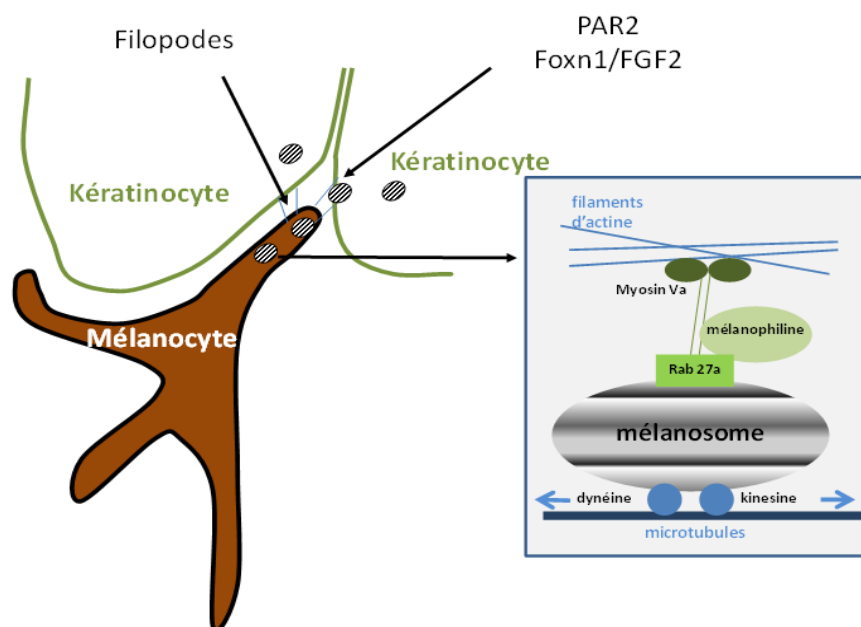


Figure 6 : Acteurs moléculaires du transport et transfert des mélanosomes

Source : (8)

Les hormones sexuelles et notamment les œstrogènes entraînent une hyperpigmentation de certaines régions : muqueuse génitale, aréole des seins. Les UEM réagissent différemment à ces hormones en fonction de leur localisation.

Enfin certains oligo-éléments peuvent jouer un rôle sur la pigmentation, comme le cuivre qui est inducteur de la tyrosinase.

Il est également à noter que l'âge joue un rôle important sur la pigmentation. Les nouveau-nés n'ont que peu de mélanines à la naissance. A l'âge adulte on estime que le nombre de mélanocytes actifs diminue de 10% par tranche de 10ans. Cette diminution d'activité est également retrouvée au niveau des follicules pileux, d'où l'apparition de cheveux blancs en vieillissant et en l'absence de pathologie.

La pigmentation due aux UV, constituant une pigmentation dite « induite », apparaît en général 48 à 72h après l'exposition solaire. Il s'agit d'une pigmentation réversible qui disparaît petit à petit lorsque l'exposition cesse. Les UV agissent de façon indirecte au niveau de des kératinocytes et des mélanocytes en augmentant la synthèse de certains facteurs responsables d'une stimulation de la mélanogénèse. Leur action est notamment due aux effets d'une protéine appelée p53 ou « gardienne du génome », laquelle une fois stabilisée par l'action des UV est en mesure d'interagir directement avec une zone de l'ADN impliquée dans la régulation de la transcription de POMC (précurseur protéique qui joue un rôle majeur dans la régulation de la mélanogénèse).

Les UVB, en particulier, peuvent également directement stimulés la mélanogénèse en agissant sur un facteur de transcription nommé USF-1. Ils activent ce facteur grâce à l'action de la protéine de stress p38.

II. Le mélanome

II.1. Facteurs de risque

II.1.1. Exposition aux UV

L'OMS donne la définition suivante du facteur de risque : « Un facteur de risque est tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme. »

Lorsque l'on parle de mélanome le principal facteur de risque reste bien évidemment l'exposition solaire qu'elle soit intermittente et intense (« coups de soleil » notamment pendant l'enfance) ou prolongée et cumulative. Il s'agit d'un facteur extrinsèque. La ligue contre le cancer estime en effet que 70% des cancers cutanés sont dus à des expositions aux rayons ultraviolets, qu'ils soient naturels ou artificiels, et que 50% de notre capital soleil est utilisé avant l'âge de 15ans.

Il existe trois types d'UV : les UVA, les UVB et les UVC qui se distinguent par leur longueur d'onde (tableau 1), leur fréquence et leur capacité à pénétrer dans la peau et donc à pouvoir engendrer des lésions cutanées.

Type d'UV	Longueur d'onde (en nanomètre)
UVA	315 – 400 nm
UVB	280 – 315 nm
UVC	100 – 280 nm

Tableau 1 : Longueur d'onde des différents types d'UV

Source : (9)

Les rayonnements de longueur d'onde les plus courtes sont les plus dangereux, mais ce sont aussi ceux qui sont le plus arrêtés par les couches supérieures de l'atmosphère. Ainsi les UVC ne traversent pas notre atmosphère, et une toute petite quantité des UVB y parvient. On estime que seulement 5% des UVB parviennent au sol, contre 95% pour les UVA (figure 7).

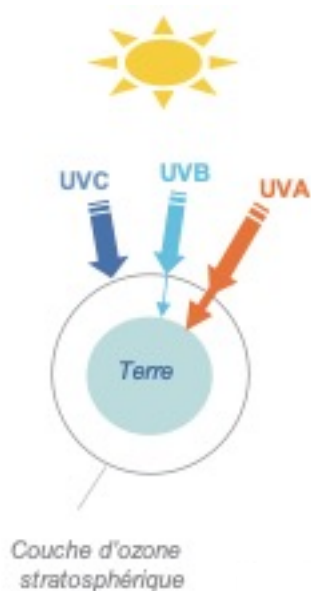


Figure 7 : Emission des rayonnements ultraviolets sur Terre

Source : (10)

De plus les UVA ne sont pas arrêtés par les nuages, ni par les vitres (figure 8) . Ils sont les moins énergétiques mais les plus pénétrants, ils peuvent en effet atteindre le derme. Ils induisent la destruction des fibres élastiques et de collagène de la peau et sont à l'origine de la production de radicaux libres. Le résultat est un vieillissement de la peau prématuré avec apparition de taches, amincissement de la peau et apparition de rides. Enfin les UVA sont extrêmement nocifs pour les yeux puisqu'ils peuvent traverser la paupière et ainsi engendrer une photokératite ou inflammation de la cornée. Dans le temps ils peuvent entraîner une opacification du cristallin (cataracte), et parfois être à l'origine d'un cancer oculaire. Ils sont particulièrement dangereux chez les plus jeunes chez qui le cristallin est relativement transparent.

Les UVB quant à eux sont bloqués au niveau de l'épiderme, leur action est donc moins importante au niveau de la peau (figure 8). Ils peuvent cependant induire des mutations dans les cellules cutanées, et étant plus énergétiques que les UVA ils sont souvent à l'origine de brûlure au niveau de l'épiderme : c'est le « coup de soleil ». D'un point de vue biologique, ils sont indispensables à la synthèse de vitamine D, et ce sont eux qui sont à l'origine du « bronzage » qui apparaît en 2 à 3 jours d'exposition et qui dure environ 3 à 4 semaines. Les UVA à l'inverse, induisent une pigmentation immédiate mais très brève dans le temps.

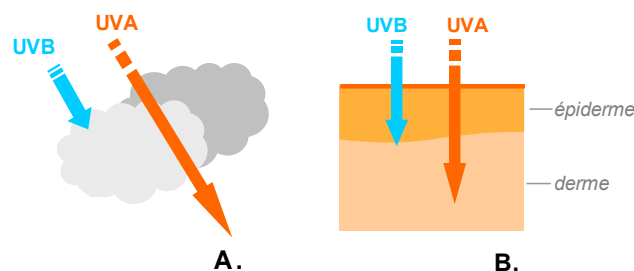


Figure 8 : Emission des rayonnements ultraviolets à travers les nuages (A) et la peau (B)

Source : (5)

Afin d'éviter au maximum les risques, il convient de ne pas s'exposer au soleil entre 12h et 16h.

L'usage d'un produit de protection solaire est indispensable en privilégiant celles ayant un indice SPF 30 ou 50. Selon l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) un produit de protection solaire est défini comme « un produit cosmétique destiné à être appliqué sur la peau pour la protéger du rayonnement ultraviolet (UV) en absorbant et/ou réfléchissant ce rayonnement. Ce produit peut se présenter sous diverses formes, par exemple : crème, huile, gel, lait... » (11). Le SPF (*sun protecting factor*) est un facteur de multiplication du temps qui serait nécessaire pour que survienne un coup de soleil. Par exemple après application d'une crème solaire ayant un SPF de 30, il faudra 300 minutes pour attraper le coup de soleil que l'on aurait eu en 10 minutes sans protection. Il faut cependant nuancer ce propos, en effet ces mesures sont réalisées en laboratoire sur la base d'une application d'une couche épaisse de 2mg de crème par cm² de peau (pour obtenir cette dose il faudrait utiliser l'équivalent de 6 cuillères à café de crème pour protéger un adulte). Dans la réalité la quantité appliquée est assez loin de cela : de 0,7 à 1mg/cm² (12). L'application devra être répétée régulièrement, environ toutes les 2h, voir plus en cas de baignade, de sudation importante ...

Le port de vêtements secs, de chapeau et de lunettes de soleil protège intensément contre les radiations UV et reste la meilleure photoprotection. Il est à noter que les lunettes doivent porter la norme CE 3 pour une protection optimale.

Les enfants devront faire l'objet d'une attention toute particulière puisque leur peau est beaucoup plus « fragile » que celle d'un adulte. En effet la peau des bébés et des jeunes enfants n'est pas capable de se défendre aussi bien que celle d'un adulte contre les rayonnements UV notamment car elle est plus fine et donc plus sensible et que leur système de photoprotection est encore immature. Une auto-surveillance régulière pourra être effectuée comme nous le verrons par la suite.

II.1.2. Phototype

Certains facteurs génétiques sont également à risque comme le phototype, qui correspond à la sensibilité de la peau d'une personne au soleil (tableau 2). L'OMS a ainsi déterminé une classification des divers phototypes, au nombre de 6, en se basant sur la couleur de la peau, des cheveux et des yeux :

	Couleur de la peau	Couleur des cheveux	Couleur des yeux
Phototype I	Très claire	Blonds / Roux	Bleus / Verts
Phototype II	Claire	Blonds / Roux / Châtains	Verts + Marrons
Phototype III	Moyennement claire	Châtains / Bruns	Marrons
Phototype IV	Mate	Bruns / noirs	Marrons / Noirs
Phototype V	Très mate	Noirs	Noirs
Phototype VI	Noire	Noirs	Noirs

Tableau 2 : Classification des phototypes en fonction de la couleur de la peau, des cheveux et des yeux

Source : (13)

Celui-ci est associé à un risque intrinsèque de survenue d'un mélanome. Le tableau 3 compare les risques relatifs de différents phototypes :

Catégories	Comparaison	Risque relatif [IC 95%]
Phototype cutané	I versus IV	2,1 [1,8-2,6]
	II versus IV	1,8 [1,4-2,4]
	III versus IV	1,8 [1,2-2,6]
Couleur des yeux	Verts versus bruns	1,6 [1,1-2,4]
	Noisette versus bruns	1,5 [1,3-1,8]
	Bleu versus bruns	1,5 [1,3-1,7]
Couleur des cheveux	Roux versus bruns	3,6 [2,6-5,4]
	Blond versus bruns	2,0 [1,4-2,7]
	Châtain versus bruns	1,6 [1,1-2,3]

Tableau 3 : Risque relatif de développer un mélanome en fonction du phototype

Source : (14)

Des méthodes de protection adaptées devront être utilisées chez les personnes les plus sensibles notamment en cas d'exposition sous une forte radiation. Un outil pédagogique a été créé dans le but d'avertir la population sur l'intensité du rayonnement ultraviolet solaire à la surface de la planète. Cet outil porte le nom d'indice universel de rayonnement ultraviolet solaire (IUV). La valeur de l'IUV (figure 9), associée à un rayonnement UV plus ou moins important, varie au cours de la journée tout comme le rayonnement. Ainsi on ne donne souvent

que sa valeur maximale quotidienne correspondant à la plage horaire 12h-16h (heures locales) ou l'exposition est la plus importante.

Les valeurs de l'IUV sont regroupées en catégories, auxquelles des mesures de protection solaire sont associées.

INTENSITE DE L'EXPOSITION	IUV
FAIBLE	<2
MODEREE	3 à 5
FORTE	6 à 7
TRES FORTE	8 à 10
EXTREME	11+

Figure 9 : Intensité de l'exposition aux rayonnements UV

Source : (15)

L'objectif final de cet indice est que la population le perçoive comme une information quotidienne utile, au même titre que la météo, afin d'adapter son comportement notamment en fonction de son type de peau (tableau 4). En effet suivant son phototype (tableau 2) une personne aura une réaction différente à une exposition solaire.

Phototype	Brûle au soleil	Bronze
I. } II. } Peau sensible, manque de mélanine	Toujours Habituellement	Rare Parfois
III. } IV. } Peau normale, mélanine suffisante	Parfois Rare	Habituellement Toujours
V. } VI. } Peau protégée par sa mélanine	Peau naturellement foncée Peau naturellement noire	

Tableau 4 : Phototype et réaction aux rayonnements UV

Source : (15)

II.1.3. Nombre de naevus

Le nombre de naevus (appelés couramment grains de beauté), qu'ils soient communs ou atypiques, est également un facteur fort pour l'apparition d'un mélanome (tableau 5). Le risque relatif d'avoir un mélanome est d'autant plus élevé que le nombre de naevus est important.

Type de lésion	Nombre de lésions	Risque relatif [IC 95%]
Naevus commun	0-15	1,00
	16-40	1,5 [1,4-1,6]
	41-60	2,2 [1,9-2,6]
	61-80	3,3 [2,5-4,15]
	81-100	4,7 [3,4-6,5]
	101-120	6,9 [4,6-10,2]
Naevus atypique	0	1,00
	1	1,6 [1,4-1,8]
	2	2,6 [1,9-3,4]
	3	4,1 [2,6-6,3]
	4	6,5 [3,6-11,7]
	5	10,5 [5,0-21,8]

Tableau 5 : Risque relatif de développer un mélanome en fonction du nombre de naevus communs et/ou atypiques

Source : (14)

II.1.4. Antécédent familial ou personnel de mélanome

De plus une personne a plus de risque de développer un mélanome en cas d'antécédent familial. On parle d'antécédent familial si 2 membres de la parenté de premier degré ou si 3 membres de n'importe quel degré familial ont développé un mélanome. Le risque relatif de développer un mélanome en cas d'antécédent familial a été évalué dans une étude à 1,7 (14).

II.1.5. Autres

D'autres facteurs génétiques interviennent, comme la prédisposition héréditaire au mélanome liée à certains gènes et notamment le gène CDKN2A, codant des inhibiteurs du cycle cellulaire (considéré à haut risque), ou bien la présence de pathologies comme le Xeroderma pigmentosum ou bien des pathologies immunosuppressives.

Enfin la présence d'un naevus congénital géant, c'est-à-dire un naevus d'un diamètre supérieur à 20cm à la naissance, augmente le risque de mélanome (16). De plus une étude a montré qu'une résection chirurgicale de ce naevus ne permet pas d'éviter l'apparition d'un mélanome (17).

II.2. Epidémiologie

D'après les données fournies par l'OMS, 132 000 nouveaux cas de mélanome sont enregistrés dans le monde chaque année. Ce chiffre est à mettre en opposition avec les cancers cutanés non mélanocytaires qui représentent 2 à 3 millions de cas dans le monde. Le mélanome est donc 15 à 20 fois moins fréquent que les autres types de cancers cutanés. Il a cependant

connu une hausse continue, variant entre 3 et 7%, au cours des quatre dernières décennies dans différents pays du monde (18).

II.2.1. Incidence en France

D'après les chiffres de l'InCa, le mélanome se classe comme le 9^{ème} cancer tous sexes confondus en termes d'incidence, avec un pourcentage représentant environ 3,2%.

En 2012 on estime que 11 176 nouveaux cas de mélanomes ont été diagnostiqués avec une répartition quasiment égale entre hommes et femmes (5 429 hommes et 5 747 femmes). Il se classe au 9^{ème} rang des cancers les plus fréquents chez l'homme (2,7% des cancers incidents masculins) et au 6^{ème} rang chez la femme (3,7% des cancers incidents féminins) (19).

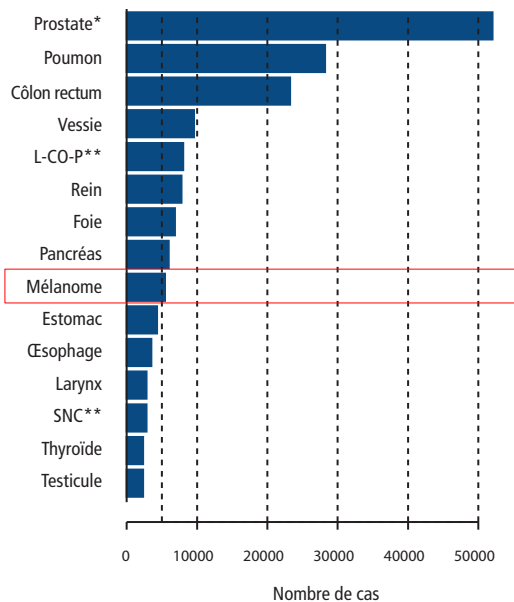


Figure 10 : Incidence des cancers par localisation en 2012 chez les hommes

Source : (20)

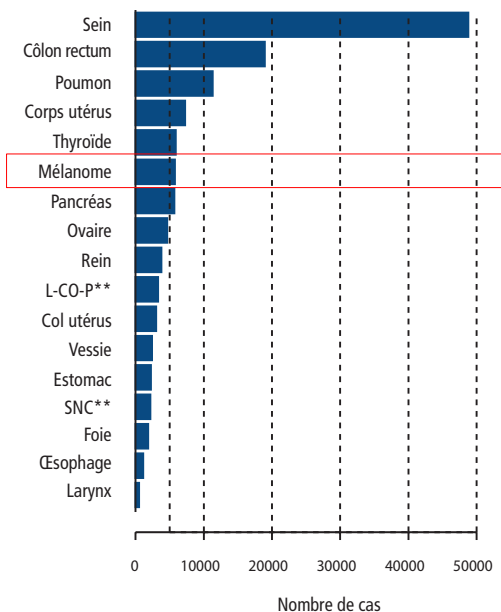


Figure 11 : Incidence des cancers par localisation en 2012 chez les femmes

Source : (20)

En 2012 le taux d'incidence standardisé mondial est de 10,8 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 11,0 pour 100 000 personnes-années chez la femme.

Entre 1980 et 2012 le taux d'incidence standardisé a augmenté de +4,7% chez l'homme et de +3,2% chez la femme par an. Cette évolution est cependant moins significative entre 2005 et 2012 (20)

	Sexe	Année						Taux annuel moyen d'évolution (%)	
		1980	1990	2000	2005	2010	2012	De 1980 à 2012	De 2005 à 2012
Incidence	Homme	2,5	4,6	7,4	8,9	10,3	10,8	4,7	2,9
	Femme	4,0	6,2	8,7	9,8	10,7	11,0	3,2	1,7

Tableau 6 : Taux d'incidence en France selon l'année

Source : (20)

II.2.2. Mortalité en France

En 2012, en France métropolitaine, le mélanome a entraîné la mort de 1 672 personnes dont 954 hommes et 718 femmes.

Chez l'homme il représente 1,1% de l'ensemble des décès par cancer en 2012 et se classe ainsi au 9^{ème} rang des décès par cancer masculin. Chez la femme le pourcentage est identique mais il se classe cette fois au 13^{ème} rang des décès par cancer féminin.

Entre 1980 et 2012, on a pu observer un ralentissement voire une diminution du taux de mortalité comme le montre le tableau suivant :

	Sexe	Année						Taux annuel moyen d'évolution (%)	
		1980	1990	2000	2005	2010	2012	De 1980 à 2012	De 2005 à 2012
Mortalité	Homme	0,9	1,3	1,6	1,7	1,7	1,7	1,9	0,1
	Femme	0,8	1,0	1,1	1,1	1,0	1,0	0,8	-1,8

Tableau 7 : Taux de mortalité en France selon l'année

Source : (20)

Ces chiffres, qui demandent à être confirmés par de nouvelles enquêtes, sont en adéquation avec ceux de l'incidence (figure 12). Ces ralentissements sont probablement dus aux campagnes de prévention mises en place ces dernières années, ainsi qu'à un dépistage beaucoup plus précoce permettant une meilleure prise en charge et un taux de survie beaucoup plus élevé.

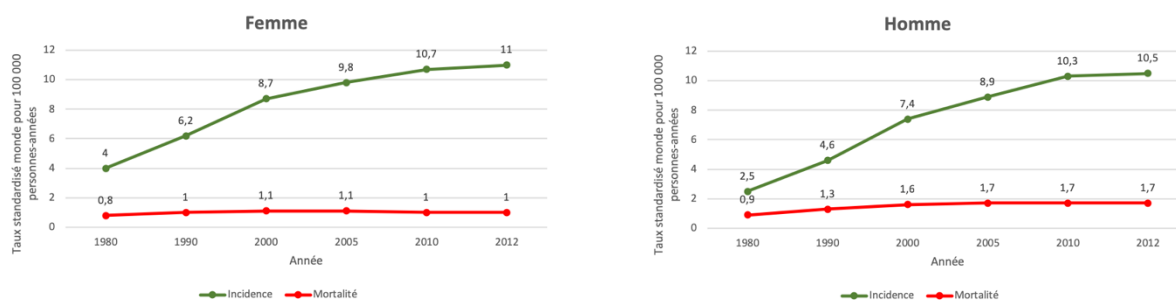


Figure 12 : Evolution de l'incidence et de la mortalité du mélanome selon le sexe entre 1980 et 2012

Source : (20)

II.2.3. Incidence et mortalité en fonction de l'âge

Plus de 70% des nouveaux cas diagnostiqués le sont après 49 ans chez la femme. Ce pourcentage atteint 79% pour les hommes. En 2012 l'âge médian de diagnostic est de 64 ans chez la femme et 61 ans chez l'homme.

Vis-à-vis de la mortalité, l'âge médian est de 69 ans chez l'homme et 74 ans chez la femme. Le tableau 8 montre la répartition des décès en France en 2012 en fonction du sexe et de l'âge.

	Age	[00;14]	[15;19]	[20;24]	[25;29]	[30;34]	[35;39]	[40;44]	[45;49]	[50;54]	[55;59]	[60;64]	[65;69]	[70;74]	[75;79]	[80;84]	[85;89]	[90;94]	[95;++]
Incidence	Homme	12	21	49	95	154	212	291	343	404	497	671	648	548	548	495	307	116	18
	Femme	6	18	64	132	228	341	460	461	493	534	599	529	433	450	454	348	155	42
Mortalité	Homme	0	1	4	9	14	23	33	45	58	79	107	110	104	121	118	86	36	6
	Femme	0	0	1	4	9	16	26	34	41	47	59	62	61	78	99	98	62	21

Tableau 8 : Nombre de cas et de décès dû au mélanome en France en 2012 par sexe et par tranche d'âge

Source : (20)

Il est intéressant de noter que le risque de développer un mélanome avant 75 ans augmente en fonction de sa cohorte de naissance (tableau 9). En effet il est par exemple de 0,25% pour les hommes nés en 1920, alors qu'il passe à 1,06% pour ceux nés en 1950. Cette augmentation est également valable pour le sexe féminin, et est en concordance avec l'augmentation de l'incidence.

On peut émettre l'hypothèse que cette augmentation provient en partie de la modification de nos modes de vie, avec une exposition solaire qui a augmenté au fil des années et une méconnaissance encore importante malgré les différentes campagnes mises en place. Cependant, dans une enquête de l'InCA et de Santé Publique France datant de 2015, on peut constater que les français interrogés ont de plus en plus conscience des risques liés à une exposition solaire et des bons réflexes à adopter. Huit personnes sur dix ont ainsi connaissance des heures d'exposition les plus dangereuses (21).

		Cohorte de naissance						
		1920	1925	1930	1935	1940	1945	1950
Risque cumulé d'incidence	Hommes	0,25	0,35	0,47	0,62	0,78	0,93	1,06
	Femmes	0,30	0,39	0,49	0,60	0,74	0,87	0,93
Risque cumulé de mortalité	Hommes	0,10	0,12	0,14	0,16	0,17	0,18	0,17
	Femmes	0,07	0,09	0,09	0,10	0,11	0,11	0,10

Tableau 9 : Risque cumulé (%) de développer ou de décéder d'un mélanome avant 75 ans en fonction de sa cohorte de naissance

Source : (19)

II.2.4. Survie nette

En décembre 2018 a été publié un rapport présentant la survie nette chez des personnes atteintes de cancer. L'étude se base sur 15 tumeurs solides, dont le mélanome, représentant 90% des cancers diagnostiqués entre 2005 et 2010. Les estimations qui ont été réalisées sont basées sur la survie nette, c'est-à-dire la survie dans un monde hypothétique où la seule cause de décès serait le cancer dont la personne souffre.

Pour les individus diagnostiqués en 2010 trois paramètres ont ainsi été modélisés : la survie nette à 1 an notée SN(1), la survie nette à 5 ans notée SN(5) et la survie nette à 5 ans conditionnée au fait d'avoir survécu 1 an SN(5/1) (tableau 10).

Le même schéma a été reproduit pour des personnes dont le diagnostic avait été réalisé en 2005, la survie nette a cette fois été calculée sur 5 ans (SN(5)), sur 10 ans (SN(10)) et sur 10 ans conditionnée au fait d'avoir survécu 5 ans (SN(10/5)) (tableau 11).

	Age									
	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80
Hommes										
SN(1)	99[98;99]	99[98;99]	99[98;99]	99[98;99]	99[98;99]	98[98;99]	98[98;99]	98[97;98]	97[96;98]	96[95;97]
SN(5)	93[91;95]	93[91;95]	93[91;95]	93[92;95]	93[91;95]	93[91;94]	92[90;93]	90[87;92]	88[84;90]	84[80;88]
SN(5/1)	94[93;96]	94[93;96]	95[93;96]	95[93;96]	95[93;96]	94[93;95]	93[92;95]	92[90;94]	90[87;92]	88[84;91]
Femmes										
SN(1)	100[99;100]	100[99;100]	100[99;100]	100[99;100]	100[99;100]	99[99;100]	99[99;100]	99[98;99]	98[98;99]	97[96;98]
SN(5)	98[97;99]	98[97;98]	98[97;98]	97[97;98]	97[96;98]	96[95;97]	95[93;96]	92[90;94]	88[85;91]	83[78;86]
SN(5/1)	98[97;99]	98[97;99]	98[97;99]	98[97;98]	97[96;98]	97[96;98]	95[94;96]	93[91;95]	90[87;92]	85[81;88]

Tableau 10 : SN(1), SN(5) et SN(5/1) chez des hommes et femmes atteints de mélanome diagnostiqué en 2010 par âge (%) [IC à 95%]

SN(1) = Survie nette à 1 an

SN(5) = Survie nette à 5 ans

SN(5/1) = survie nette à 5 ans conditionnée au fait d'avoir survécu 1 an

Source : (22)

	Age									
	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80
Hommes										
SN(5)	90[88;92]	90[88;92]	90[89;92]	91[89;92]	90[89;92]	90[88;91]	88[87;90]	86[84;88]	83[79;85]	78[74;82]
SN(10)	86[83;88]	86[84;88]	87[85;88]	87[85;89]	87[85;89]	87[84;89]	85[83;87]	82[79;85]	78[74;82]	74[68;78]
SN(10/5)	95[94;96]	96[94;97]	96[95;97]	96[95;97]	96[95;97]	97[95;98]	96[95;97]	96[94;97]	95[92;97]	94[90;97]
Femmes										
SN(5)	97[96;98]	97[96;97]	96[96;97]	96[95;97]	96[94;96]	94[93;95]	93[91;94]	90[88;91]	86[83;88]	80[77;83]
SN(10)	95[93;96]	94[93;96]	94[92;95]	93[92;95]	92[90;94]	91[88;93]	88[85;90]	84[81;87]	79[74;83]	72[65;78]
SN(10/5)	98[96;99]	98[96;98]	97[96;98]	97[96;98]	97[95;98]	96[94;97]	95[93;97]	94[90;96]	92[86;95]	90[81;94]

Tableau 11 : SN(5), SN(10) et SN(10/5) chez des hommes et femmes atteints de mélanome diagnostiqué en 2005 par âge (%) [IC à 95%]

SN(5) = Survie nette à 5 ans

SN(10) = Survie nette à 10 ans

SN(10/5) = survie nette à 10 ans conditionnée au fait d'avoir survécu 5 ans

Source : (22)

Chez les hommes la survie nette à 1 et 5 ans diminue avec l'âge. La survie nette à 5 ans chez les plus jeunes est de 93% contre 84% chez les plus âgés. Cependant, les personnes n'étant pas décédées au cours de la première année ont une survie nette à 5 ans de 94% chez les jeunes et de 88% chez les personnes plus âgées.

Cela montre que la première année de prise en charge est d'une importance cruciale pour la suite, et d'après la figure 12 que c'est à la fin de cette première année que la probabilité de décès est maximale.

Chez les femmes les constats sont semblables excepté que la probabilité de décès est maximale non pas pendant la 1^{ère} mais à la fin de la 2^{ème} année de prise en charge.

Chez les plus jeunes, la probabilité de survie nette à un âge donné est plus favorable chez les femmes que chez les hommes. Cet écart de survie a tendance à s'estomper avec l'âge pour devenir quasiment égal à partir de 75-80 ans.

II.3. Physiopathologie du mélanome

Le développement du mélanome est dû à divers facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux. Dans la plus grande partie des cas, le mélanome se développe de novo et non sur un naevus préexistant. On estime que seul 20 à 30% des mélanomes se développent à partir d'un naevus préexistant (23). Comme nous l'avons vu précédemment, les naevi congénitaux, en particulier ceux ayant un diamètre de 20cm, sont une exception puisqu'ils présentent un grand risque d'évolution vers le mélanome.

Certains aspects du mélanome sont maintenant mieux compris, que ce soit au niveau biologique, clinique, histologique ou encore génétique grâce aux progrès actuels en termes de recherche. Cependant de nombreuses difficultés persistent encore notamment dues à la grande variabilité des gènes impliqués que ce soit en fonction des patients mais aussi en fonction du stade d'avancement de la maladie.

II.3.1. Progression tumorale

La classification de Clark, permettant de classer les mélanomes en 5 niveaux différents (tableau 12), est un indicateur du stade d'avancement (24).

Etape 0	Mélanocyte normal
Etape 1	Naevus naevocellulaire bénin
Etape 2	Naevus dysplasique
Etape 3	Mélanome malin primitif, stade précoce (phase de croissance radiale)
Etape 4	Mélanome malin primitif avancé (phase de croissance verticale)
Etape 5	Mélanome malin métastatique

Tableau 12 : Etapes de progression tumorale du mélanome selon la classification de Clark

Source : (25)

La première étape correspond à la prolifération de mélanocytes normaux qui vont ensuite pouvoir s'agglomérer afin de former un naevus bénin ou atypique. Le mélanocyte normal est une cellule qui se multiplie peu. Il possède cependant plusieurs récepteurs à des facteurs de croissance dont notamment le NGF (neural growth factor), le EGF (epidermal growth factor) et le PDGF (platelet-derived growth factor). Dans le cas d'un mélanome primitif, les récepteurs aux deux premiers facteurs de croissance sont surexprimés alors qu'à l'inverse celui pour PDGF a disparu.

D'autres marqueurs antigéniques divergent également entre le mélanocyte normal et le malin comme le montre le tableau ci-dessous :

Antigène de haut poids moléculaire (protéoglycane chondroïtine sulfate)	Non exprimé dans les mélanocytes normaux Exprimés dans presque tous les naevus Exprimés dans la plupart des mélanomes
Antigènes d'histocompatibilité de classe I : HLA-ABC	Exprimé dans les mélanocytes normaux Expression diminuée dans les métastases
Antigène d'histocompatibilité de classe II : HLA-DR	Non exprimé par les mélanocytes normaux et les naevus Exprimé par certains mélanomes primitifs et par les métastases
Antigènes K-1-2	Exprimé par presque tous les mélanocytes normaux, les naevus et les tumeurs primitives Expression très faible par les métastases

Protéine de fixation de l'adénosine désaminase	Exprimée uniquement par les mélanocytes normaux et les naevus
Protéine d'adhésion cellulaire ICAM-1	Rarement exprimée par les mélanocytes normaux et les naevus Expression croissante dans les mélanomes primitifs en fonction de leur épaisseur Exprimée par la majorité des métastases

Tableau 13 : Principaux marqueurs antigéniques de progression tumorale dans les mélanomes

Source : (25)

Cette multiplication des récepteurs aux facteurs de croissance permet par la suite aux mélanocytes de reprendre leur prolifération. Le mélanome s'étend alors de deux façons successives : tout d'abord horizontalement (phase de croissance radiale) correspondant à une prolifération intra-épidermique (au-dessus de la membrane basale), puis verticalement permettant sa dissémination dans le derme et l'hypoderme. C'est lors de ces étapes que les caractéristiques de la transformation maligne apparaissent et s'affirment. De plus il semblerait que ce soit au cours de la prolifération verticale que les cellules tumorales acquerraient leur possibilité de former par la suite des métastases (26).

La malignité du mélanome est en rapport à la fois avec l'épaisseur de la lésion primitive (27) mais également avec son niveau d'invasion dans la peau (28).

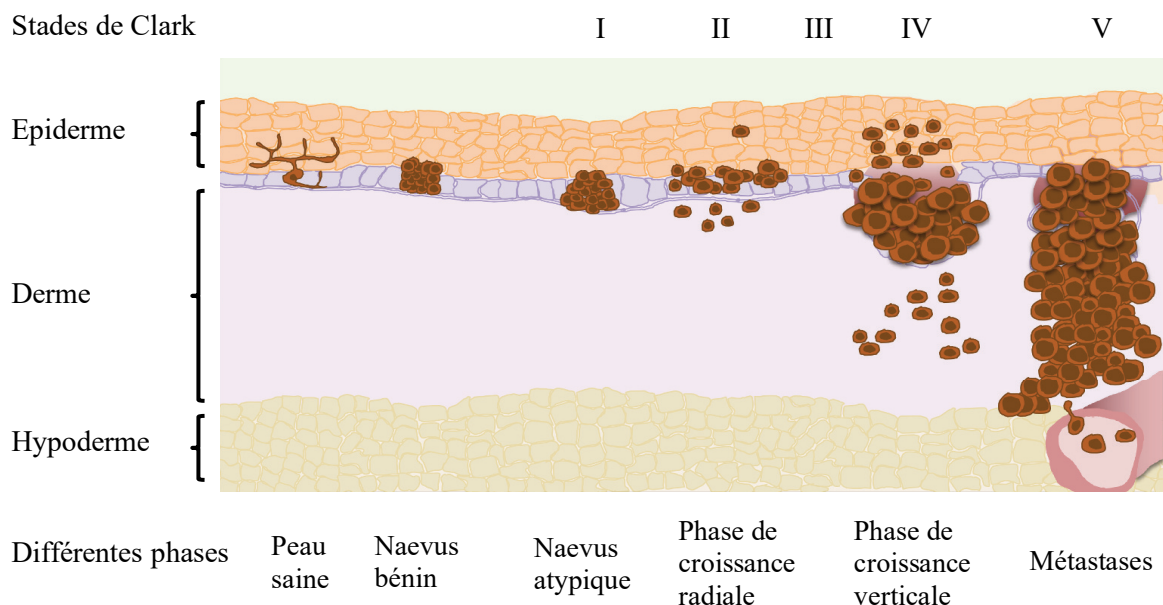


Figure 13 : Représentation de la classification de Clark et développement du mélanome

Source : (29)

II.3.2. Invasion et formation de métastases

L'invasion des tissus adjacents est la première étape obligatoire à la formation complexe de métastases. Pour cela les cellules doivent franchir la MEC puis pénétrer au sein des vaisseaux sanguins ou lymphatiques (intravasation), survivre au transport et aux défenses de l'hôte, quitter ce moyen de transport (extravasation) et enfin être capables de s'arrêter au niveau de l'organe cible et d'y pénétrer afin de s'y développer et de donner naissance à une ou plusieurs métastase(s) (figure 14).

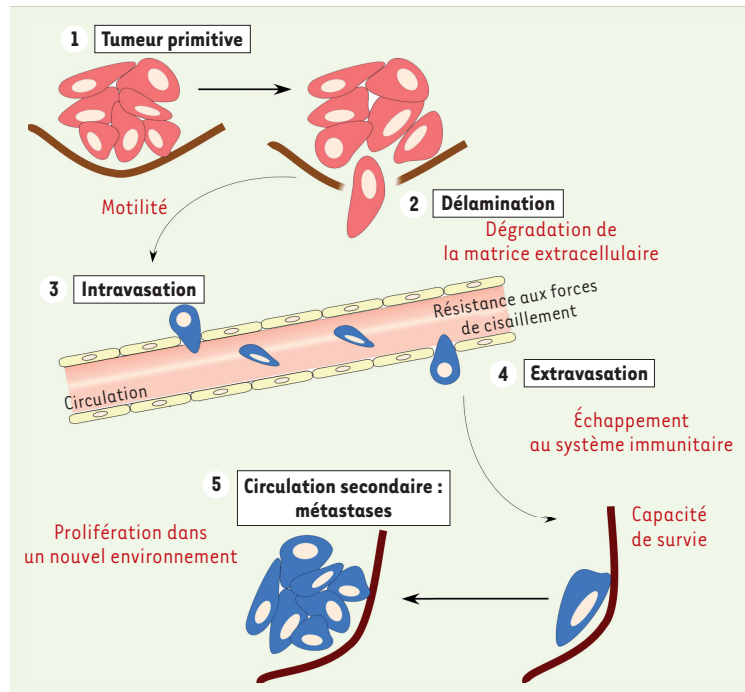


Figure 14 : Synthèse des étapes nécessaires au développement d'une métastase

Source : (30)

L'intravasation est favorisée par la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (néo-angiogénèse) à proximité de la tumeur.

Ces différentes étapes nécessitent d'acquérir des caractéristiques spécifiques comme la motilité, la capacité à dégrader la MEC ou encore à coloniser un nouvel environnement. Les mécanismes permettant cette acquisition sont complexes et encore mal compris.

Une hypothèse a été émise pour expliquer la dégradation de la MEC. Elle se déroulerait en 3 phases (25). La première étape consiste en l'attachement des cellules à certains constituants de la MEC comme la laminine ou la fibronectine via des récepteurs spécifiques. Une fois ancrée à cette matrice, les cellules sécrètent des hydrolases ou induisent une sécrétion d'hydrolases par les cellules hôtes afin de dégrader la matrice. La dernière étape consiste en un mouvement de ces cellules afin de franchir la MEC via la sécrétion d'un facteur de motilité autocrine : l'AMF.

Cependant des études menées in vitro sur la migration cellulaire à l'intérieur d'une matrice en trois dimensions ont permis de faire émerger deux phénotypes migratoires différents dont un qui pourrait s'affranchir de dégrader la MEC (31). Suivant l'environnement dans lequel elles

se trouvent, il semblerait qu'elles soient capables d'alterner entre ces deux types de migration (32).

Le modèle traditionnellement utilisé pour expliquer les modifications subies par les cellules tumorales est celui de la sélection clonale, dans lequel on considère que toutes ces caractéristiques sont dues à une accumulation de mutations indépendantes (figure 15) (33). Cela est en effet possible puisque les cellules cancéreuses ont une instabilité génétique susceptible d'induire un taux de mutation élevé du fait de la perte de la capacité d'apoptose et de l'augmentation de leur prolifération. Si l'on rajoute à cela le fait que la probabilité de mutation est plus élevée avec le temps et avec la taille de la population on comprend ainsi que les cellules cancéreuses peuvent développer de manière indépendante différentes mutations.

Enfin, avant d'obtenir des métastases macroscopiques il faut bien souvent plusieurs années voire plusieurs décennies ce qui conforte également cette théorie de sélection clonale au vu du nombre important de critères à acquérir expliquant que les métastases ne puissent apparaître que tardivement (30). Les métastases dérivent donc toutes d'un même clone ayant accumulé les diverses mutations.

Ce modèle ne peut cependant pas s'appliquer à tous les types de cancer, par exemple dans la majorité des cas de cancer du sein la dissémination a lieu beaucoup plus tôt que ne le suggère le modèle linéaire. Dans le cadre du mélanome une étude ayant pour but d'analyser les rechutes liées au(x) métastase(s) après exérèse de la lésion primitive tend à montrer que le modèle serait celui d'une dissémination précoce des cellules cancéreuses (34).

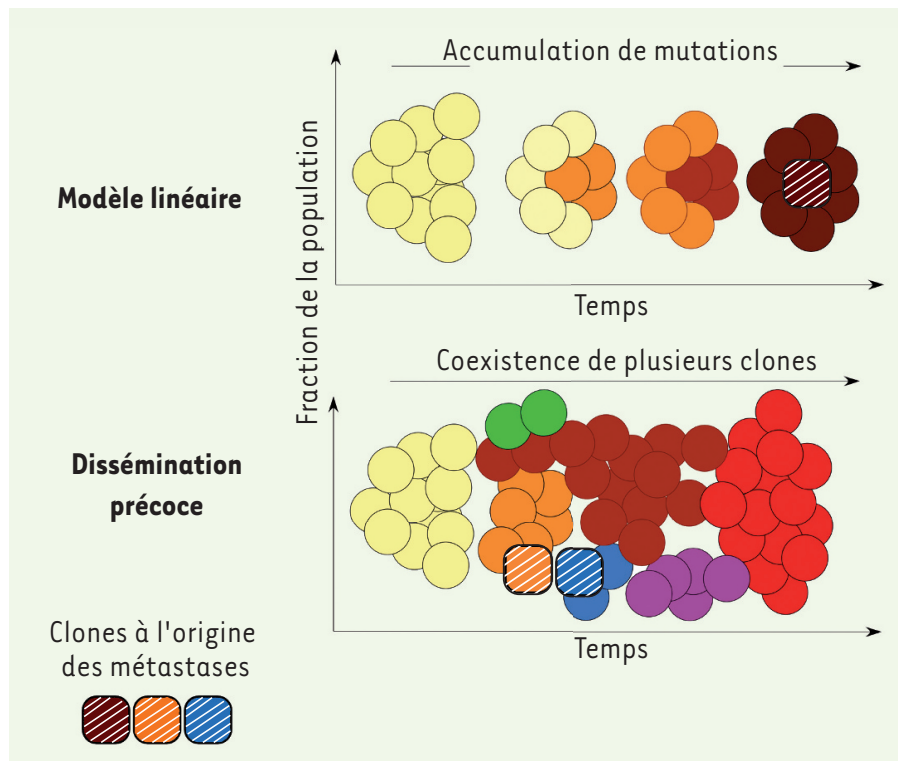


Figure 15 : Représentation du modèle linéaire de sélection clonale et du modèle de dissémination précoce

Le changement de couleur correspond à l'acquisition de nouvelles mutations

Source : (30)

De nouvelles observations, portant notamment sur la comparaison des génomes des tumeurs initiales et des métastases, tendent à abandonner l'idée de modèle linéaire au profit de la dissémination précoce. Dans un article publié en 2002, des scientifiques ont émis l'idée que le potentiel métastatique provenait des mutations initiales subies par les cellules, ce qui veut dire que la capacité à former des métastases serait une propriété intrinsèque de la tumeur dans son ensemble et non de quelques cellules (35).

Enfin il semblerait que le microenvironnement ait un rôle dans l'induction de la capacité migratoire et donc la prolifération métastatique (figure 16) (36). Par exemple des cellules comme les plaquettes sanguines, pourraient protéger les cellules tumorales des forces de cisaillement lors du transport sanguin et/ou lymphatique, en s'agglomérant à leur surface.

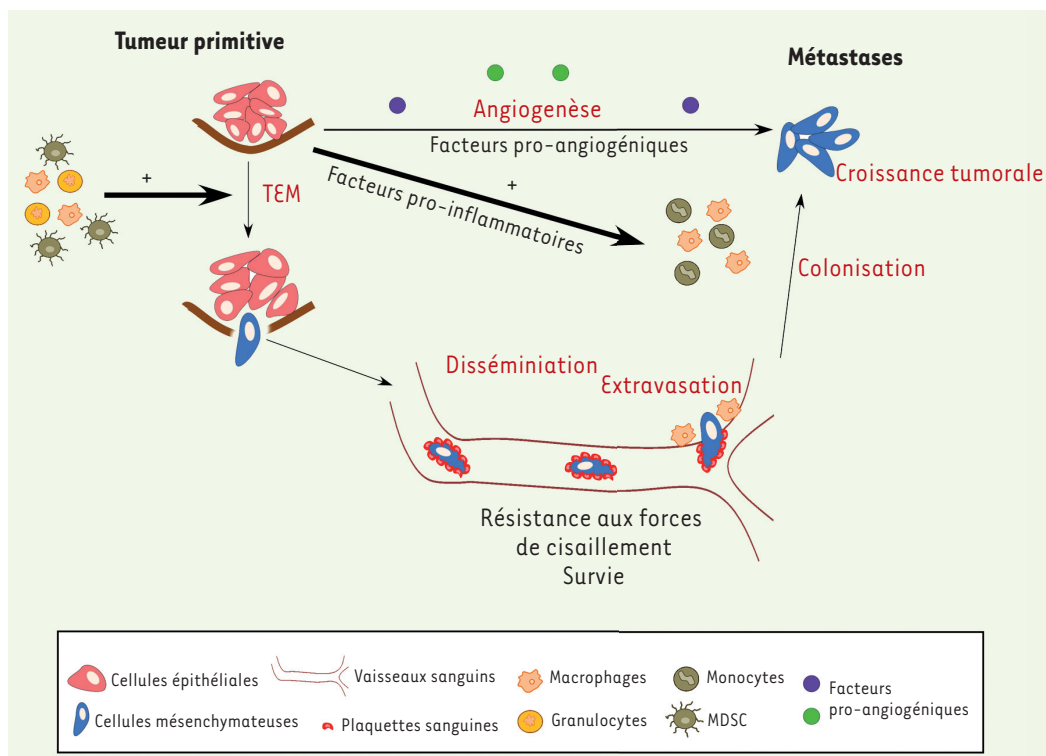


Figure 16 : Rôle du microenvironnement dans la dissémination de cellules cancéreuses

Source : (30)

Beaucoup de modèles sont proposés, posant à leur tour de nouvelles questions. A l'heure actuelle le mécanisme de dissémination des cellules cancéreuses n'est pas encore résolu.

II.3.3. Hypervariabilité génomique

Les différentes étapes de la progression tumorale sont à mettre en parallèle avec l'activation de plusieurs fonctions génétiquement programmées.

Le mélanome est le cancer le plus hétérogène en termes de génétique et d'épigénétique. D'un point de vue génétique, il peut accumuler jusqu'à 300 mutations par millions de bases. Les modifications épigénétiques sont également très nombreuses avec des méthylations de l'ADN, des modifications post-traductionnelles d'histones, des ARN non codants etc ... (29).

Parmi les anomalies génétiques, les plus fréquemment retrouvées concernent des délétions sur les chromosomes 1, 6, 9 et 10 ainsi que des translocations réciproques entre les chromosomes 6, 7 et 8. Ces anomalies sont retrouvées dans plus de 95% des cas (37). Ces régions chromosomiques contiennent des oncogènes connus comme NRAS, CDK4, BRAF mais codent également pour des gènes suppresseurs de tumeur et pour des gènes encore non identifiés. En effet dans 21% des lignées cellulaires de mélanome on retrouve des mutations de NRAS. La mutation BRAF est quant à elle la plus commune des mutations oncogènes retrouvée dans le mélanome (environ 43% des mélanomes primaires ont une mutation BRAF) (38) (39). Ces deux mutations ont pour effet commun d'entraîner une prolifération cellulaire non contrôlée. Le tableau suivant regroupe les principales mutations retrouvées dans le mélanome ainsi que leur fréquence :

Oncogènes	BRAF (mutation 50 à 70%)
	NRAS (mutation de 15 à 30%)
	AKT3 (surexpression)
Gènes suppresseurs de tumeur	CDKN2A (délétion ou mutation 30 à 70%)
	PTEN (délétion ou mutation 5 à 20%)
	APAF1 (40%)
	TP53 (10%)
Autres	CCND1 (amplification 6 à 44%)
	MITF (amplification 10 à 16%)

Tableau 14 : Anomalies génétiques et fréquence dans le mélanome

Source : (40)

Plusieurs études menées ont montré que la nature de ces anomalies génétiques ainsi que le niveau d'expression de ces oncogènes sont liés au type anatomoclinique de mélanome ainsi qu'à sa survenue en zone photo-exposée ou non.

La séquence au cours de laquelle ces modifications interviennent n'est pas encore connue, cependant il semblerait que 2 événements initiaux soient essentiels avant que surviennent les altérations sur les autres chromosomes. Il s'agirait d'une délétion sur le chromosome 3 ou d'une translocation sur le chromosome 6p (37).

II.3.3.1. Le gène BRAF et la voie des MAP-kinases (MAPK)

La voie des MAP-kinase (figure 17) est une des principales voies impliquées dans la prolifération cellulaire. Elle est l'une des voies de signalisation la mieux connue et la plus étudiée à cause de sa grande implication dans plusieurs types de cancers. Dans cette voie la première des MAP kinases est la protéine RAF qui a une activité de sérine/thréonine kinase. Chez l'homme on retrouve 3 gènes RAF (A-RAF, B-RAF, C-RAF).

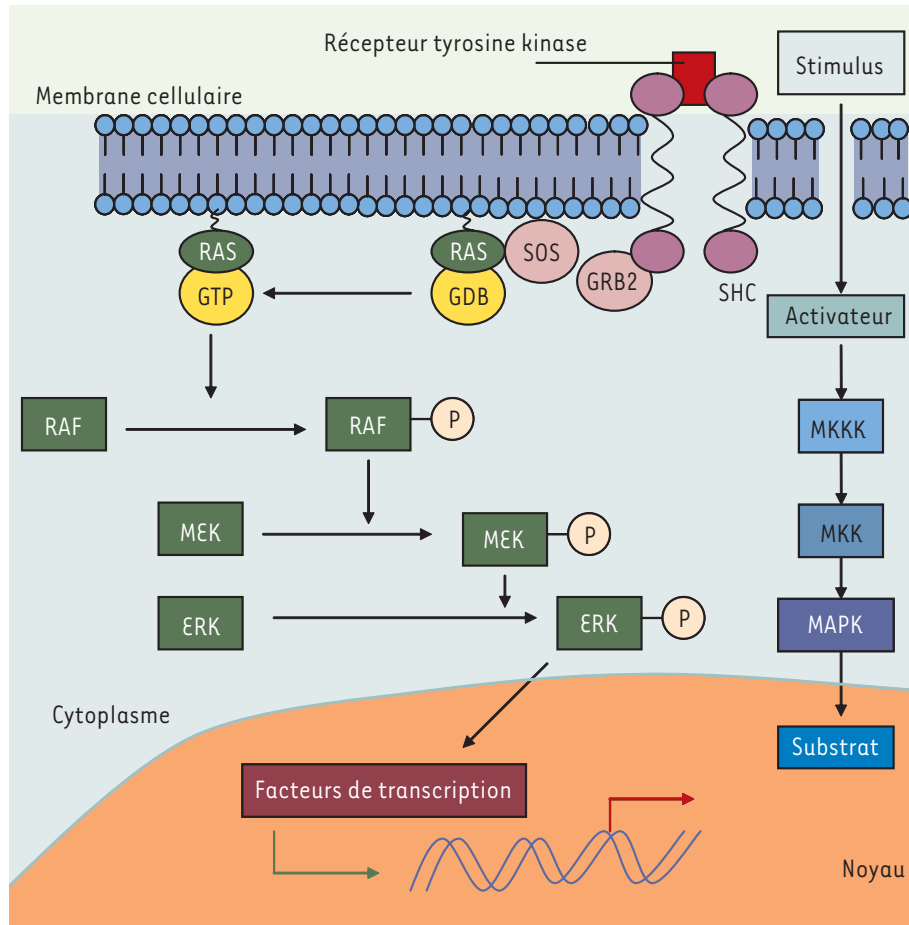


Figure 17 : Vue d'ensemble de la voie de signalisation des MAP-kinases

Source : (37)

Tout d'abord un stimulus, souvent un facteur de croissance, se fixe sur la partie extracellulaire d'un récepteur à activité tyrosine-kinase. Ce récepteur va permettre de transférer le signal extracellulaire à l'intérieur de la cellule. Grâce à cette activité tyrosine-kinase, le récepteur va être capable de phosphoryler un résidu tyrosine et ainsi de s'auto-activer. A la suite de cela une cascade de phosphorylations va permettre d'activer diverses protéines intracytoplasmiques.

Les principaux récepteurs permettant d'activer la voie des MAPK sont :

- L'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), qui appartient à la famille des HER (Human Epidermal Growth Receptor). Il est aussi connu sous le nom de HER1. Il constitue le principal récepteur capable d'activer cette voie.
- Le FGFR (Fibroblast Growth Factor Receptor)
- L'IGFR (Insulin-like Growth Factor Receptor)
- PDGFR (Platelet Derived Growth Factor Receptor)

La fixation du ligand sur le récepteur, entraîne sa dimérisation (figure 18). Il peut s'agir d'un homodimère, le récepteur s'associe à un récepteur identique (par exemple HER1 – HER1) ou bien d'un hétérodimère, dans ce cas le récepteur s'associe à un autre de la même famille (par exemple HER1 – HER2).

Une fois phosphorylées, les tyrosines deviennent un point d'ancrage pour de petites protéines intracellulaires possédant un domaine appelé SH2 (Src-homology 2). Dans le cas de la voie des MAPK, il s'agit du complexe Grb2/hSos, qui après fixation par son domaine SH2 permet l'activation de la petite protéine G, RAS.

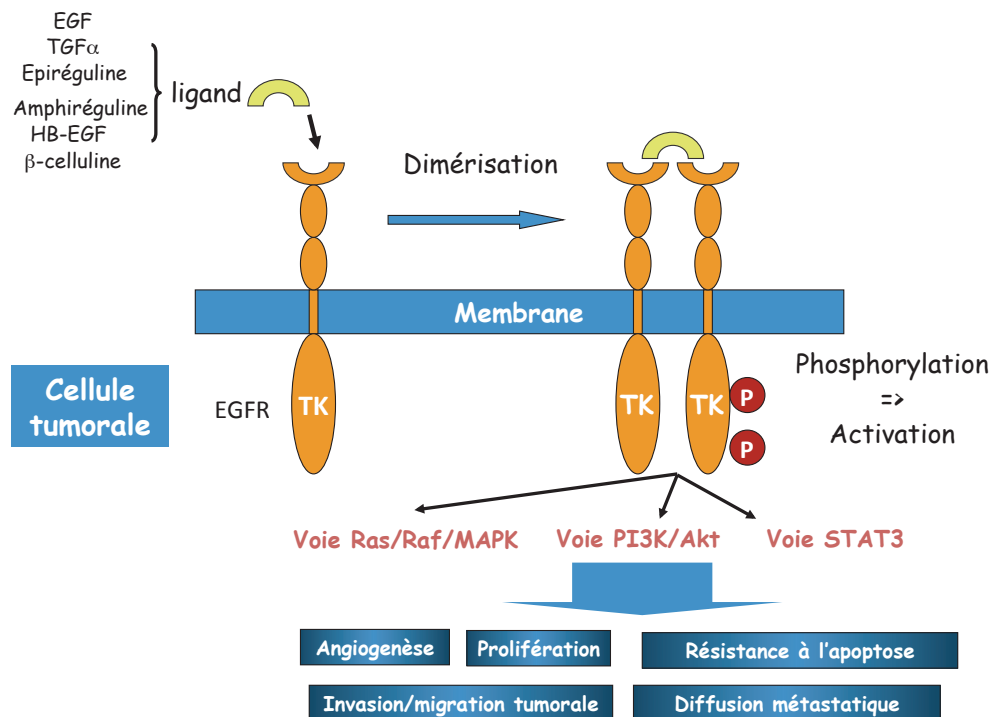


Figure 18 : Activation du récepteur EGF et des voies de signalisation en aval

Source : (41)

RAS est une petite GTPase, qui est ancrée dans la couche phospholipidique membranaire grâce à son extrémité C-terminale. RAS joue un rôle « d'interrupteur » dans cette voie puisqu'elle y est trouvée sous deux formes : une forme inactive quand elle est liée au GDP et une forme active quand elle est liée au GTP.

Après fixation du complexe Grb2/hSos au niveau du récepteur, il s'en suit un remplacement du GDP par le GTP au niveau de RAS, permettant ainsi de l'activer. RAS va alors être capable de recruter une des isoformes de RAF.

Dans le cas du mélanome l'isoforme concernée est BRAF. RAF est une sérine-thréonine kinase qui après une association en homo- ou hétérodimères va permettre à son tour la transduction du signal, c'est-à-dire la phosphorylation des MAP-kinase kinases (MEK) chargées d'activer les MAP-kinases (ERK) (42).

Cette cascade d'activation se conclut par la transcription de gènes impliqués dans la formation de facteurs de transcription permettant une survie et une prolifération tumorale mais aussi une migration cellulaire et une angiogenèse.

La mutation la plus souvent retrouvée pour le gène BRAF est la mutation substitutive V600E au cours de laquelle une valine du codon 600 [V] est substituée par un acide glutamique. Cette mutation a pour conséquence une activation non régulée de la voie des MAP-kinases et donc une transcription génétique intense (43). Les mutations de BRAF sont détectables dès la

phase de croissance horizontale. Elles semblent constituer un événement précoce dans l'évolution du mélanome ainsi que dans sa progression métastatique (37). Cependant cette mutation n'est pas suffisante à elle seule pour induire la formation d'un mélanome comme en témoigne le fait qu'elle soit retrouvée dans 82% des naevus bénins (44).

Les mutations de BRAF sont plus fréquentes chez les sujets jeunes et lorsque le mélanome se développe sur des zones d'exposition au soleil intenses et intermittentes comme au niveau des jambes ou du dos. En revanche elles sont beaucoup plus rares sur les zones exposées de manière fréquente au soleil comme les bras ou le visage (37).

Beaucoup de traitements médicamenteux ont un mécanisme d'action ciblant cette voie et sa régulation.

II.3.3.2. La voie PI3K/AKT

Cette voie est également activée par l'EGFR. Elle joue un rôle important dans beaucoup de fonctions cellulaires comme dans la régulation de la taille de la cellule, dans sa migration, son apoptose, sa prolifération etc ...

Elle est activée par le recrutement de la PI3Kinase (via son domaine SH2), reconnaissant les phospho-tyrosine du récepteur. Celle-ci peut aussi être activée par la GTPase RAS. On voit ainsi qu'il existe un lien très étroit entre la voie des MAPK et cette voie.

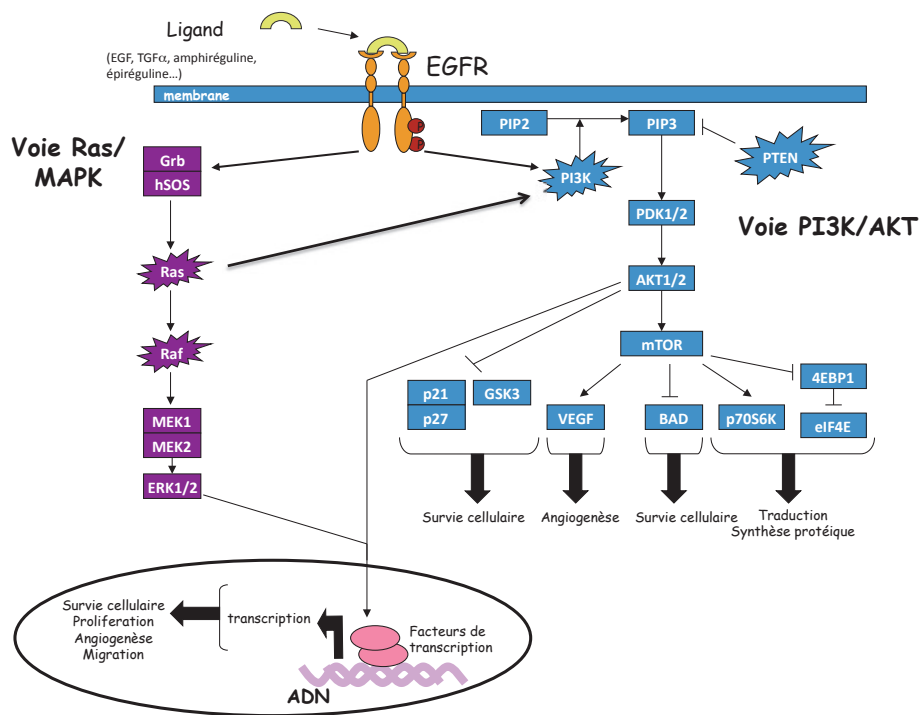


Figure 19 : Schéma simplifié de la voie des MAP-kinases et de la voie PI3K/AKT et de leur interconnexion

Source : (41)

II.3.3.3. Autres gènes

Bien que BRAF constitue la mutation la plus souvent retrouvée dans le mélanome, d'autres modifications génétiques peuvent survenir. C'est le cas pour le gène codant pour le récepteur

MC1R. Comme vu précédemment ce récepteur est activé par l' α -MSH dont la production est stimulée par le rayonnement solaire. Une fois activé il permet la synthèse de mélanines et plus particulièrement d'eumélanines permettant une protection solaire. En cas de mutation de ce récepteur, on obtient une production non plus d'eumélanines mais de phaeomélanines lesquelles ne sont pas photo-protectrices (38). Dans la population caucasienne une trentaine de variants génétiques de MC1R ont été retrouvés dont 9 sont associés à des pertes fonctionnelles (37).

Les travaux du groupe de Lionel Larue ont permis de mettre en évidence le rôle de la voie Wnt/ β -caténine et de la protéine p16. En effet dans certains cas la β -caténine, une fois activée, entraîne une modification d'expression du gène codant pour la protéine p16. Cette protéine constitue un élément majeur du processus de sénescence dans les mélanocytes. Son rôle est très important pour éviter que les nevi ne se transforment par la suite en mélanome.

Or, sous l'action de la β -caténine, il y a une diminution de l'activité du promoteur de p16, ce qui se traduit par une diminution d'expression ; p16 ne peut donc plus exercer son activité de barrière dans la tumorigénèse. Cette perte d'expression de p16 peut être associée à une activation constitutive de BRAF, on retrouve alors une perte de sénescence associée à une prolifération cellulaire accrue (45).

Bien d'autres mutations peuvent intervenir dans le cas de mélanome, comme des mutations de la protéine p53, nommée « gardienne du génome », ou encore du gène PTEN qui est suppresseur de tumeur, en reversant la voie PI3K, etc ...

II.4. Principaux types de mélanome et Classification

La classification anatomoclinique permet de différencier divers types de mélanomes en fonction de différents profils évolutifs. On distingue notamment deux grandes catégories : les mélanomes avec une phase d'extension horizontale et ceux sans phase d'extension horizontale.

II.4.1. Mélanomes avec phase d'extension horizontale

On retrouve dans cette catégorie 3 types de mélanomes : le mélanome à extension superficielle (SSM, superficial spreading melanoma), le mélanome de Dubreuilh et le mélanome acral lentigineux (ALM, acral lentiginous melanoma).

II.4.1.1. Le mélanome à extension superficielle (SSM)

C'est la forme la plus courante, correspondant à 60 à 70% des cas (46). Il touche préférentiellement l'adulte jeune. Il s'agit de la forme la plus souvent associée à un naevus préexistant (25). Ce mélanome débute par une phase de croissance radiale, prenant l'apparence d'une tache polychrome, puis évolue par croissance verticale avec apparition d'un nodule invasif. Ce nodule est en général foncé, il peut être bosselé et/ou polylobulé. Il a une mauvaise limitation latérale avec un aspect baveux.



Figure 20 : Mélanome à extension superficielle

Source : (46)

II.4.1.2. Le mélanome acral lentigineux (ALM)

Acral signifie que ce mélanome est retrouvé au niveau des extrémités. En effet il siège sur les paumes, les plantes, les bords latéraux des doigts et orteils et sous les ongles, à des endroits où la peau est dite glabre. Il s'agit d'un mélanome qui est beaucoup plus présent dans les populations à peau pigmentée où il peut atteindre 16% des cas, alors que dans nos populations il ne dépasse pas 1% (47). Dans la population blanche les mélanomes ne touchent les extrémités que dans 10% des cas alors que ce chiffre atteint 50% dans les populations noires ou asiatiques (25).

A son stade initial, il peut prendre l'aspect d'une tâche pigmentée, plane, plutôt mal limitée pouvant être confondue avec un hématome ou bien d'une lésion achromique rosée et ulcérée pouvant être confondue avec une verrue ou une plaie traumatique. Cette présentation clinique trompeuse et sa faible survenue expliquent un retard au diagnostic.



Figure 21 : Mélanome acral lentigineux

Source : (47)

II.4.1.3. Le lentigo malin

Il s'agit de la nouvelle appellation du mélanome sur mélanose de Dubreuilh (LMM), plus communément nommé mélanome de Dubreuilh, il représente 10% des cas de mélanome (46). Il siège sur les zones photo-exposées, principalement sur le visage et concerne surtout les personnes de plus de 60 ans. Son évolution est plutôt lente, allant de quelques mois à des années.

Il se développe aux dépens d'une mélanose de Dubreuilh (LM, lentigo malina). Cette mélanose touche 80% des personnes de plus de 60ans (47). Elle correspond à la phase de croissance radiale qui peut durer pendant plusieurs années, avec une augmentation du diamètre de la tache. Elle prend l'aspect d'une tache de couleur marron, variant du clair au foncé de manière irrégulière et avec une bordure irrégulière. A son début la mélanose est difficile à distinguer d'une kératose sénile correspondant simplement à un épaissement de la couche cornée.

Elle peut ensuite évoluer en profondeur dans le derme. Il s'agit alors à proprement parler d'un mélanome sur mélanose de Dubreuilh (LMM, lentigo malina melanoma). La progression de cette lésion est très lente, elle reste en général intra-épithéliale pendant plusieurs années avant de devenir invasive. Dans de rares cas, quelques mois suffisent à ce que la tumeur devienne invasive. La taille de ce mélanome est en générale beaucoup plus important que les autres, il peut atteindre 10 à 15 cm de diamètre (48).



Figure 22 : Mélanose de Dubreuilh

Source : (47)



Figure 23 : Mélanome de Dubreuilh avec nodule invasif

Source : (46)

II.4.2. Mélanome sans phase d'extension horizontale

Il est appelé **mélanome nodulaire**. Il représente 10 à 20% des cas (46). Le diagnostic précoce est relativement difficile puisqu'il n'a pas de phase de croissance horizontale, et il est souvent identifié alors qu'il possède déjà une certaine épaisseur. Il peut survenir à tout âge. Sa taille est variable, en moyenne de celle d'un petit pois. Il est le plus souvent de couleur bleu-noir entourée d'un halo inflammatoire, même s'il peut apparaître achromique.



Figure 24 : Mélanome nodulaire pigmenté

Source : (47)



Figure 25 : Mélanome nodulaire achromique et ulcéré de localisation palmaire

Source : (46)

Il est à noter que d'autres types de mélanomes peuvent apparaître de façon achromique. Cela serait dû à une séquestration des tyrosinases au sein du réticulum endoplasmique lesquelles seraient ensuite détruites par les protéasomes.

Il existe d'autres types de mélanomes, moins classiques, comme le mélanome du sujet jeune, le mélanome spontanément régressif, le mélanome des muqueuses buccales et génitales etc qui ne seront pas abordés.

II.5. Diagnostic

La suspicion d'un mélanome chez un patient est avant tout visuelle et relève de l'examen clinique du patient par le dermatologue. L'examen est réalisé à l'œil nu et est aidé par un appareil appelé dermatoscope. Le dermatoscope permet de faire disparaître la diffraction de la lumière dans la couche cornée afin d'améliorer l'examen clinique (figure 25).



Figure 26 : Image d'un naevus vu en dermoscopie

En cas de suspicion devant un naevus, le dermatologue suit la règle dite « ABCDE » (figure 27), comportant 5 critères, afin de voir s'il faut ou non poursuivre les investigations. Dans 80 à 90% des cas un mélanome est une lésion pigmentée avec au moins 3 des critères suivants (46) :

- A comme asymétrie, avec une forme ni ronde, ni ovale
- B comme bords irréguliers, souvent encochés ou polycycliques
- C comme couleurs, le « naevus » va présenter plusieurs couleurs (brun, noir, marron, bleu, présence d'un halo inflammatoire etc ...)
- D comme diamètre, soit un diamètre qui évolue assez rapidement, soit un diamètre initial important
- E comme évolution, quelle que soit l'évolution (changement de forme, de couleur, de diamètre).



Figure 27 : Règle "ABCDE"

Source : (49)

Cette règle est primordiale, et peut être directement réalisée par le patient dans le cadre d'une auto-surveillance. A ce titre, l'institut national du cancer a publié en 2017 une brochure à destination des patients afin de leur rappeler les principales règles de protection, les principaux facteurs de risque ainsi que des méthodes d'auto-examen dont la règle « ABCDE » (voir Annexe 1).

Un autre signe pouvant interpeller le médecin ou le patient lui-même, est celui d'un naevus ayant un aspect différent de tous les autres naevus du sujet. On parle du signe du « vilain petit canard ».

Le dépistage constitue donc un geste simple, rapide et totalement indolore pour le patient. Tous les ans, le syndicat national des dermatologues-vénérologues (SNDV) organise ainsi une semaine de sensibilisation et de dépistage des cancers de la peau permettant une prise de rendez-vous rapide afin de se faire examiner.

En cas de lésion suspecte, le médecin a deux solutions. Tout d'abord il peut choisir une simple surveillance de la tache afin d'observer son évolution. L'autre possibilité est l'exérèse de la lésion.

Cette exérèse permet de réaliser un examen histopathologique. Cet examen est la seule méthode de diagnostic du mélanome. L'exérèse doit être complète, et la pièce opératoire doit être orientée. Une biopsie partielle n'est pas conseillée car l'analyse doit avoir lieu sur la totalité du mélanome afin de déterminer avec précision l'indice de Breslow, qui sera déterminant pour la prise en charge. La biopsie est cependant tolérée dans le cas d'une lésion de grande taille dont l'exérèse sans justification carcinologique serait délabrante pour une personne (au niveau du visage par exemple).

II.5.1. Bilan initial et Classification

La classification TNM de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) est la classification de référence pour le mélanome (tableau 15). Elle a été mise à jour en 2017, nous sommes actuellement à la 8^{ème} édition. Elle se fait à partir des examens anatomopathologiques de la pièce opératoire (en cas d'exérèse du mélanome), notamment l'indice de Breslow, et est affinée en fonction du bilan d'extension initial.

L'indice de Breslow (figure 28) est basé sur la mesure de la profondeur de la tumeur en millimètres, effectuée à partir de la pièce opératoire. Il est indispensable au pronostic et à la suite de la prise en charge.

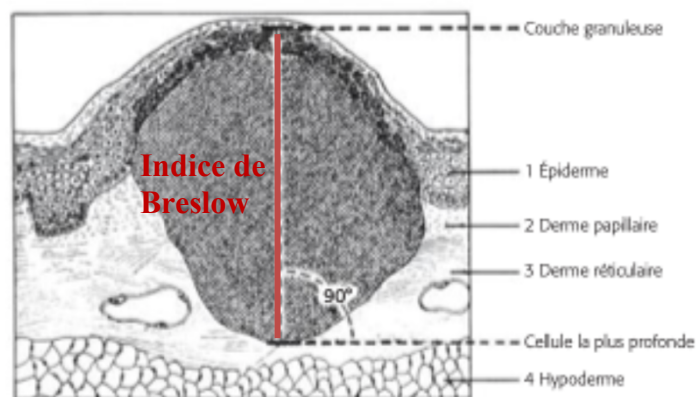


Figure 28 : Indice de Breslow

Source : (27)

La classification TNM est une classification internationale permettant d'évaluer le stade d'un cancer. Elle prend en charge 3 critères :

- Le T (initiale de tumeur) correspond à la taille de la tumeur
- Le N (initiale de « node », ganglion en anglais) indique si des ganglions lymphatiques sont envahis ou non
- Le M (initiale de métastase) indique la présence de métastase ou non (50).

T (taille de la tumeur)	N (nombre de ganglions lymphatiques atteints)	M (métastases à distance)
<p>T1 : Breslow ≤ 1mm</p> <p>a : ≤ 0,8mm sans ulcération</p> <p>b : 0,8mm avec ulcération ou > 0,8mm et < 1mm avec ou sans ulcération</p>	<p>N1 : 1 ganglion ou métastases régionales intralymphatiques sans métastases ganglionnaires</p> <p>a : micrométastases</p> <p>b : macrométastases</p> <p>c : métastases en transit/satellites sans métastase régionale ganglionnaire</p>	<p>M1a : métastase(s) cutanée(s), sous-cutanée(s), ganglionnaire(s) à distance</p> <p>0 : taux de LDH sérique normal</p> <p>1 : taux de LDH sérique élevé</p>
<p>T2 : Breslow > 1,0 - 2,0mm</p> <p>a : sans ulcération</p> <p>b : avec ulcération</p>	<p>N2 : 2 ou 3 ganglions ou métastases régionales intralymphatiques avec métastases ganglionnaires</p> <p>a : micrométastases</p> <p>b : macrométastases</p> <p>c : métastases en transit/satellites sans métastase régionale ganglionnaire</p>	<p>M1b : métastase(s) pulmonaire(s)</p> <p>0 : taux de LDH sérique normal</p> <p>1 : taux de LDH sérique élevé</p>
<p>T3 : Breslow > 2,0 – 4,0 mm</p> <p>a : sans ulcération</p> <p>b : avec ulcération</p>	<p>N3 : ≥ 4 ganglions ou conglomérat d'adénopathies ou métastases en transit/satellite avec métastases régionales intralymphatiques avec ≥ 2 ganglions lymphatiques régionaux métastatiques</p> <p>a : micrométastases</p> <p>b : macrométastases</p> <p>c : métastases en transit/satellites avec ≥ 2 métastases régionales ganglionnaires</p>	<p>M1c : autres localisations métastatiques non associées au système nerveux central</p> <p>0 : taux de LDH sérique normal</p> <p>1 : taux de LDH sérique élevé</p>
<p>T4 : Breslow > 4,0 mm</p> <p>a : sans ulcération</p> <p>b : avec ulcération</p>	<p>N3 : ≥ 4 ganglions ou conglomérat d'adénopathies ou métastases en transit/satellite avec métastases régionales intralymphatiques avec ≥ 2 ganglions lymphatiques régionaux métastatiques</p> <p>a : micrométastases</p> <p>b : macrométastases</p> <p>c : métastases en transit/satellites avec ≥ 2 métastases régionales ganglionnaires</p>	<p>M1d : métastases associées au système nerveux central</p> <p>0 : taux de LDH sérique normal</p> <p>1 : taux de LDH sérique élevé</p>

Tableau 15 : Classification AJCC, 8ème édition

Source : (51) (52)

Les stades I et II correspondent à une tumeur primitive c'est-à-dire sans aucune atteinte ganglionnaire et sans métastase (N0 et M0). La tumeur est localisée, avec ou sans ulcération.

Le stade III désigne un mélanome présentant des métastases locorégionales cutanées ou ganglionnaires, avec ou sans ulcération.

Le stade IV est le plus évolué, on retrouve alors des métastases à distance de la tumeur primitive.

Le tableau 16 présente le taux de survie à 15 ans en fonction de l'indice de Breslow et de la classification TNM.

Tableau 10 Taux de survie à 5 ans (à titre informatif).			
Stade	TNM		Survie à 5 ans
Mélanome localisé (N0M0)			
IA	T1a	Breslow ≤ 1 mm sans ulcération ni mitose	97%
IB	T1b	Breslow ≤ 1 mm avec ulcération ou mitoses ≥ 1/mm ²	93%
	T2a	Breslow 1,01–2 mm sans ulcération	
IIA	T2b	Breslow 1,01–2 mm avec ulcération	81%
	T3a	Breslow 2,01–4 mm sans ulcération	
IIB	T3b	Breslow 2,01–4 mm avec ulcération	70%
	T4a	Breslow > 4 mm sans ulcération	
IIC	T4b	Breslow > 4 mm avec ulcération	54%
	Ganglions lymphatiques régionaux (M0)		
IIIA	T1a-T4a	Tumeur initiale sans ulcération	78%
	N1a	1 ganglion avec micrométastase	
	N2a	2–3 ganglions avec micrométastase	
IIIB	T1a-T4a	Tumeur initiale sans ulcération	57%
	N1b	1 ganglion avec macrométastase	
	N2b	2–3 ganglions avec macrométastase	
	N2c	Métastase en transit sans ganglion métastatique	
	T1b-T4b	Tumeur initiale avec ulcération	
	N1a	1 ganglion avec micrométastase	
IIIC	N2a	2–3 ganglions avec micrométastase	38%
	N2c	Métastase en transit sans ganglion métastatique	
	T1b-T4b	Tumeur initiale avec ulcération	
	N1b	1 ganglion avec macrométastase	
	N2b	2–3 ganglions avec macrométastase	
	T1-T4	Toute tumeur initiale	
Métastase à distance	N3	≥ 4 ganglions métastatiques	Cf. texte
	IV	T1-T4	
	N1-N3	Toute atteinte ganglionnaire	
	M1	Métastase à distance	

Tableau 16 : Taux de survie à 5 ans

Source : (53)

Le bilan d'extension consiste en un examen clinique complet avec en particulier une inspection de l'ensemble du revêtement cutané à l'aide d'un dermatoscope et une palpation de toutes les aires ganglionnaires.

Il peut être complété par une échographie locorégionale de la zone de drainage (pour les stades IIa et plus) voire d'un scanner à partir du stade IIC (tableau 17) (51). Le scanner est recommandé à un stade II uniquement dans le cas d'un mélanome de plus de 4mm ulcéré. L'option est dans ce cas justifiée par le grand risque métastatique.

		Stade IA-IB	Stade IIA-IIB	Stade IIC-III A	Stade IIIB-IIIC
Bilan initial	Examen clinique complet				
	Echographie ganglionnaire				
	Scanner TAPC ou PET Scan				

Tableau 17 : Bilan initial en fonction du stade du mélanome (recommandations 2016)

En vert : examen recommandé

En rose : examen possible suivant la situation

Source : (54)

II.6. Surveillance

La surveillance du mélanome dépend de son stade :

		Stade IA-IB	Stade IIA-IIB	Stade IIC-III A	Stade IIIB-IIIC	
Suivi	Examen clinique	<ul style="list-style-type: none"> • 2 fois/an, 3ans • 1 fois/an, à vie 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 à 4 fois/an, 3 ans • 1 fois/an, à vie 	<ul style="list-style-type: none"> • 4 fois/an, 3 ans • 2 à 4 fois/an, 2 ans • 1 fois/an, à vie 	<ul style="list-style-type: none"> • 4 fois/an, 3 ans • 2 à 4 fois/an, 2 ans • 1 fois/an, à vie 	
	Dermoscopie	A chaque examen clinique				
	Echographie ganglionnaire (site de drainage)			2 à 4 fois/an, 3 ans	2 à 4 fois/an, 3 ans	4 fois/an, 3 ans
	Scanner TAPC ou PET scan					2 fois/an, 3 ans

Tableau 18 : Surveillance du mélanome en fonction de son stade (recommandations 2016)

En vert : examen recommandé

En rose : examen possible suivant la situation

Source : (54)

II.7. Les différents traitements du mélanome

Il existe différentes méthodes pour traiter un mélanome de la peau : la chirurgie, un traitement médicamenteux ou encore la radiothérapie. Ces méthodes peuvent être utilisées seules ou en combinaison les unes aux autres. Le choix de l'approche thérapeutique relève de la décision du médecin.

Les objectifs de ces traitements vont être divers en fonction de l'avancée de la tumeur chez le patient. Ainsi dans le meilleur des cas, le médecin cherchera à traiter la tumeur, et à l'inverse dans le pire des cas à limiter au maximum les symptômes engendrés par la maladie.

II.7.1. Le choix du ou des traitement(s)

Il est impossible de donner clairement une stratégie thérapeutique type. En effet chaque stratégie est adaptée au cas d'un patient et dépend de plusieurs caractéristiques comme la localisation, la/les mutation(s), la profondeur etc ... D'autres facteurs propres à l'individu, comme son âge, de possibles interactions médicamenteuses avec d'autres traitements, son souhait vis-à-vis du traitement, ses antécédents médicaux doivent également être pris en compte dans l'approche qui sera proposée.

Le choix de la stratégie relève souvent d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) au cours de laquelle différents médecins appartenant à différentes spécialités (par exemple un dermatologue, un oncologue ou encore un anatomopathologiste) discutent autour du cas du patient et de l'approche qui leur semble être la meilleure pour le patient.

Cependant un facteur reste déterminant dans ce choix, c'est celui du stade du cancer (55). Ce stade est défini grâce à la classification TNM de l'AJCC (voir tableau 15).

Pour les stades I et II le traitement de référence reste la chirurgie. Le médecin est face à une tumeur très localisée, la chirurgie permet donc dans ce cas de retirer en intégralité les cellules cancéreuses. Une deuxième opération, appelée reprise d'exérèse peut être programmée par la suite après calcul de l'indice de Breslow.

Pour des tumeurs de stade II avec une épaisseur supérieure à 1,5mm, un traitement d'immunothérapie adjuvant (par interféron) peut être discutée et proposée au patient. Ce traitement adjuvant reste pour le moment assez rarement utilisé à ce stade de la maladie.

Pour les mélanomes de stade III sans métastases à distance ou en transit, la chirurgie reste le traitement de référence. Cependant elle est cette fois associée à un curage ganglionnaire. Un traitement médicamenteux peut être associé, dont le type sera à définir au cas par cas (immunothérapie, thérapies ciblées ...).

Enfin dans le cas d'un mélanome de stade IV avec une ou des métastase(s) accessible(s) et peu nombreuse(s), une exérèse chirurgicale peut être discutée. La stratégie thérapeutique reposera essentiellement cette fois sur le choix du traitement médicamenteux systémique. A ce stade, le médecin cherche essentiellement à freiner la progression de la maladie et à en diminuer au maximum les symptômes.

Il est à noter qu'une RCP est obligatoire pour les mélanomes de stade III non opérables et pour les stades IV.

En Septembre 2018, l'INCa a publié un article sur les traitements du mélanome de stade III non opérable et IV, dont voici un tableau résumé :

	Tumeur BRAF V600 sauvage	Tumeur BRAF V600 muté
1 ^{ERE} LIGNE DE TRAITEMENT	Traitement systémique hors métastase cérébrale	
	<p>Un anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab) est recommandé</p> <p>L'association nivolumab-ipilimumab peut être proposée aux patients en bon état général, sans métastase cérébrale active ni comorbidités notables</p>	<p>Une association anti-BRAF/anti-MEK (venurafenib/combimetinib ou dabrafenib/trametinib) est recommandée</p> <p>En cas de maladie d'évolution lente et de masse tumorale limitée, un anti-PD-1 peut être proposé [avis d'experts]</p>
	En cas de métastase cérébrale unique ou peu nombreuses (<5)	
	Un traitement local « destructeur » (chirurgie ou stéréotaxique) est à privilégier	
	<p>Si le traitement local est incomplet : Ajout d'un anti-PD-1 à privilégier</p>	<p>Si le traitement local est incomplet : Ajout d'une bithérapie ciblée (association anti-BRAF/anti-MEK) à privilégier</p>
	En cas de métastases cérébrales multiples (+/- métastases extra-cérébrales)	
<p>Un anti-PD-1 est à privilégier</p>	<p>Une association anti-BRAF/anti-MEK (venurafenib/combimetinib ou dabrafenib/trametinib) est recommandée</p>	
2 ^{EME} LIGNE DE TRAITEMENT	Traitement systémique hors métastase cérébrale	
	<p>L'ipilimumab (anti-CTLA-4) est recommandé</p>	<p>Un anti-PD-1 est recommandé. Si le traitement de 1^{ère} intention était un anti-PD-1, une combinaison anti-BRAF/anti-MEK sera proposée.</p>
	En cas de métastase cérébrale unique ou multiple	
Situations palliatives et/ou symptomatiques : prise en soins globale : soins palliatifs, radiothérapie pan-encéphalique à discuter		

Tableau 19 : Traitements recommandés en 1^{ère} et 2^{ème} intention du mélanome de stade III non opérable et IV

Source : (56)

Dans des cas de métastases en transit ou à distance, d'autres traitements moins fréquents peuvent être proposés dans le cas de situations particulières :

- Leur **destruction par radiofréquence**. La radiofréquence permet de détruire les cellules cancéreuses grâce à l'utilisation d'une forte chaleur produite par des ondes. Il s'agit d'une technique qui se réalise sous anesthésie générale. Dans un article publié en 2010, la thermoablation a été utilisée sur 2 patients présentant des métastases pulmonaires. Voici le résultat de la discussion : « Le traitement chirurgical des métastases pulmonaires de mélanome a prouvé son intérêt en termes de survie globale et de survie sans récurrence. La chirurgie pulmonaire n'est pourtant parfois pas réalisable, en raison soit d'une capacité pulmonaire de récupération postopératoire insuffisante, soit de contre-indications à l'anesthésie générale, soit du fait du nombre et de la localisation des métastases pulmonaires. La radiofréquence peut être une alternative à la chirurgie dans ces situations. La thermo-ablation permet de détruire des lésions pulmonaires (ou autres) par accès percutané ou intraopératoire. Les complications de la radiofréquence comprennent surtout le pneumothorax et, de façon moins fréquente, l'hémithorax par lésion vasculaire, la pleurésie et la surinfection bronchique. Cette technique peut permettre un contrôle local prolongé de métastases limitées, comme le montrent nos observations, associé à une morbidité et à une durée d'hospitalisation moindre comparativement à la chirurgie. » (57)
- La **cryochirurgie** appelée également cryothérapie permet à l'inverse de la radiofréquence de traiter les cellules cancéreuses par le froid. Cette technique est surtout utilisée en cas de métastases cutanées ou hépatiques. Le principe est d'introduire, sous surveillance échographique, au travers de la peau, une aiguille permettant de congeler les cellules entre -40 et -60°C. sous l'action du froid les cellules cancéreuses finissent par éclater. Le froid a également un intérêt sur les vaisseaux sanguins ; puisqu'il permet de coaguler le sang qui, irrigue la métastase et ainsi de priver les cellules d'oxygène et de nutriments.
- La **chimiothérapie sur membre perfusé isolé** permet de traiter dans son ensemble un membre atteint. La circulation sanguine au niveau du membre est dérivée sur une machine externe afin de l'isoler du reste du corps. Le sang est alors utilisé pour véhiculer une forte dose de chimiothérapie. Ce procédé est réalisé dans une situation d'hyperthermie, le sang étant entre 38 et 40°C de manière à avoir une circulation optimale et une bonne pénétration au sein de la tumeur.
- **L'électrochimiothérapie** qui combine une chimiothérapie et l'utilisation locale d'impulsions électriques. Le principe est d'introduire de fines aiguilles dans la métastase, sous imagerie, puis d'y appliquer des stimulations électriques de quelques microsecondes afin de déstabiliser la membrane des cellules et ainsi d'en augmenter la perméabilité. On parle d'électroporation. Cette technique est souvent associée à une chimiothérapie spécifique, la bléomycine, qui injectée par voie intraveineuse ne pénétrera que dans la zone touchée par l'électroporation. Sa concentration peut être multipliée par 1000 après utilisation d'électroporation (58). Cette technique permet d'avoir un effet quasiment nul sur les cellules saines alentours.
- La **radiothérapie stéréotaxique**, utilisée notamment dans le cas de métastases osseuses, cérébrales ou pulmonaires. Cette technique permet d'irradier une très faible zone avec une très forte dose de rayon (jusqu'à 11 Gray par séance contre 4 Gray dans une radiothérapie conventionnelle) (59). Grâce à sa précision elle permet d'éviter

au maximum de toucher les cellules saines alentours. Le nombre de séances nécessaires est également plus faible puisque les cellules sont irradiées avec une dose plus forte.

Peu d'études ont été réalisés pour le moment sur ces méthodes pour évaluer leur efficacité. Il s'agit pour certaines (l'électrochimiothérapie ou la radiothérapie stéréotaxique) de méthodes très récentes avec de bons résultats à l'heure actuelle.

II.7.1.1. La chirurgie

Le but de la chirurgie est d'enlever dans sa totalité la lésion cancéreuse. Il s'agit du traitement de référence pour les mélanomes sans métastases en transit ou à distance.

Une première chirurgie, appelée exérèse diagnostique, permet d'enlever la lésion suspecte. Elle se déroule le plus souvent sous anesthésie locale. Le médecin repère à l'aide d'un marqueur le contour de la zone à enlever (figure 29). L'incision est le plus souvent elliptique, de manière à permettre une meilleure suture, passant à environ 2 mm des limites visibles de la tumeur et allant jusqu'au niveau de l'hypoderme.



Figure 29 : Repérage et exérèse d'un mélanome

La pièce opératoire est ensuite orientée et envoyée à l'analyse pour, dans un premier temps confirmer le diagnostic de mélanome. Si le résultat est positif, l'analyse permet ensuite de définir l'indice de Breslow, indispensable à la suite de la prise en charge. Une partie de la pièce opératoire peut également faire l'objet d'une analyse génétique afin par exemple de contrôler la présence ou non de la mutation du gène BRAF.

En fonction de l'indice de Breslow, une deuxième exérèse est réalisée, on parle d'exérèse élargie. Cette exérèse vise à reprendre les marges de la précédente opération en les élargissant de manière à enlever toutes les cellules cancéreuses. On parle de marge de sécurité. Cette chirurgie dépend également de la localisation du mélanome, il est plus difficile de respecter les marges recommandées lorsque le mélanome est situé par exemple sur certaines zones du visage. Elle se réalise en général sous anesthésie générale.

Les marges d'exérèse recommandées sont les suivantes (en fonction de l'indice de Breslow) (55) :

Indice de Breslow	Marge d'exérèse
Mélanome in situ	0,5 cm
0,1 – 1 mm	1 cm
1,1 – 2 mm	1 à 2 cm
> 2 mm	2 cm

Le 4 juillet 2019, la revue *The Lancet* rappelle dans un article que « les marges d'excision chirurgicale supérieures à 2 cm ne sont pas nécessaires pour les mélanomes supérieurs à 2 mm d'épaisseur de Breslow » (60).

Dans le cas d'un mélanome de Dubreuilh, une marge de 1 cm est recommandée.

En fonction du résultat anatomopathologique de la pièce opératoire, le médecin peut également prendre la décision de retirer le ganglion sentinelle. Cette intervention vise à retirer le ou les ganglion(s) lymphatique(s) situé(s) dans la zone de drainage du mélanome. Pour cela un traceur est injecté au niveau de la tumeur. Il peut s'agir de bleu patenté ou d'un traceur radioactif. Ce produit est absorbé au niveau des vaisseaux lymphatiques et circule ainsi jusqu'aux premiers ganglions à proximité de la tumeur. Une fois retiré ce ganglion est ensuite analysé afin de déterminer s'il contient ou non des cellules cancéreuses. Cela permet de préciser le stade du mélanome et donne également une indication pronostique importante. L'exérèse du ganglion sentinelle peut être réalisée en même temps que l'exérèse élargie. Elle sera dans ce cas souvent réalisée sous anesthésie générale.

En cas de résultat positif un curage ganglionnaire total est souvent réalisé ayant pour but d'enlever les cellules cancéreuses en train de disséminer par voie lymphatique.

Si la lésion implique une exérèse large du tissu cutané, une simple suture n'est parfois pas suffisante et le médecin peut dans ce cas avoir recours à une greffe de peau. Le médecin prélève alors une partie de peau incluant le derme et l'épiderme à un endroit du corps du patient. On parle donc d'autogreffe, il n'y a ainsi aucun risque de rejet.

II.7.1.2. Traitements médicamenteux

Ils ont beaucoup évolué au cours des dernières années, notamment avec l'apparition de nouvelles thérapies, comme l'immunothérapie ou les thérapies ciblées. Ces traitements sont en constante évolution, et de nombreuses nouvelles molécules risquent d'apparaître sur le marché dans les années à venir.

Le recours aux traitements médicamenteux n'est pas obligatoire dans le mélanome. Ils sont prescrits pour des cancers évolués, c'est-à-dire essentiellement pour les stades III et IV (de manière plus rare pour des stades II).

A l'heure actuelle les traitements médicamenteux du mélanome et de ses métastases reposent sur trois types de médicaments : les molécules d'immunothérapie, les thérapies ciblées et les chimiothérapies qui représentent un traitement plus classique (figure 30).

L'immunothérapie, qui sera abordée ultérieurement et de manière détaillée dans une partie dédiée, est un traitement qui joue sur le système immunitaire du patient, en augmentant par exemple ses défenses immunitaires.

La thérapie ciblée est définie de la manière suivante par l'Institut National du Cancer : « traitement à l'aide de médicaments qui, selon leur cible, visent à freiner ou à bloquer la croissance de la cellule cancéreuse, en l'affamant, en provoquant sa destruction, en dirigeant le système immunitaire contre elle ou en l'incitant à redevenir normale. On parle aussi de thérapeutique ou de traitement ciblé. ». On cherche à agir sur une zone bien précise d'une ou plusieurs cascade(s) enzymatique(s) de manière à induire l'effet escompté (par exemple diminuer la production d'une enzyme impliquée dans la dissémination de la tumeur).

Toujours d'après l'InCa, la chimiothérapie « est un traitement général qui vise à détruire les cellules cancéreuses ou à les empêcher de se multiplier dans l'ensemble du corps ».

La figure 30 résume le lieu d'action des molécules thérapeutiques qui seront présentés par la suite.

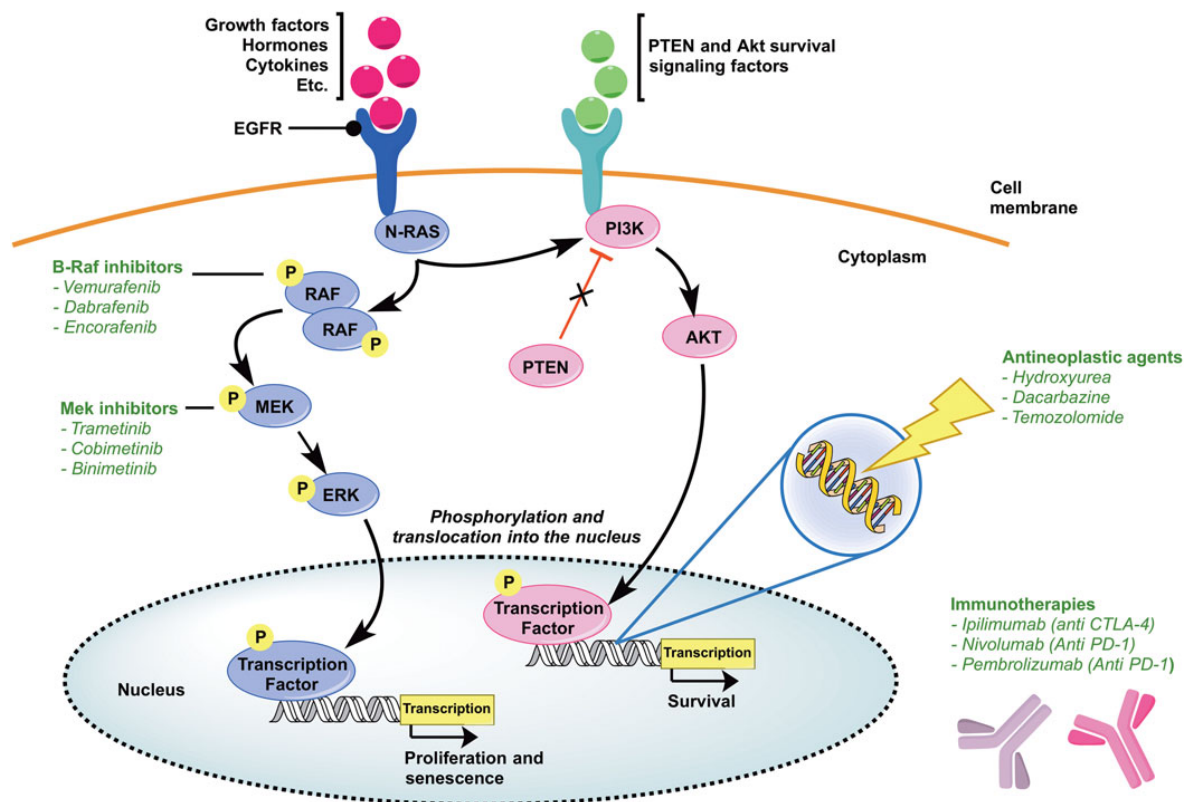


Figure 30 : Vue d'ensemble des voies MAPK/ERK (en bleu) et PI3K/AKT (en rose) et des lieux d'action des molécules approuvées dans le traitement du mélanome (en vert)

Source : (61)

II.7.1.2.1. Les thérapies ciblées

Comme présenté dans le tableau 18, le choix des traitements de 1^{ère} et 2^{ème} intention dans le cas d'un mélanome de stade III inopérable ou de stade IV doit notamment tenir compte :

- Du statut mutationnel BRAF. Une recherche de la mutation BRAF V600 par génotypage sera systématiquement réalisée afin de déterminer le choix thérapeutique. Il sera réalisé selon le programme d'assurance qualité des 28 plateformes de génétique moléculaire proposé par l'INCa (56).
- Du nombre et de la localisation de sites métastatiques
- Du taux de lactate déshydrogénase (LDH). En effet des études ont montré le rôle de la LDH dans le comportement de la tumeur de par son rôle important dans l'effet Warburg. Cet effet est une caractéristique commune aux cellules malignes, et leur permet de passer d'un métabolisme aérobie à un métabolisme anaérobie. Le taux de LDH sérique est l'un des facteurs pronostiques les plus utiles dans le mélanome métastatique. L'augmentation de la LDH sérique serait liée au comportement hypoxique des cellules tumorales (62).

Pour rappel, la figure 31 représente l'arbre décisionnel des bonnes pratiques, dans le traitement du mélanome à un stade avancé :

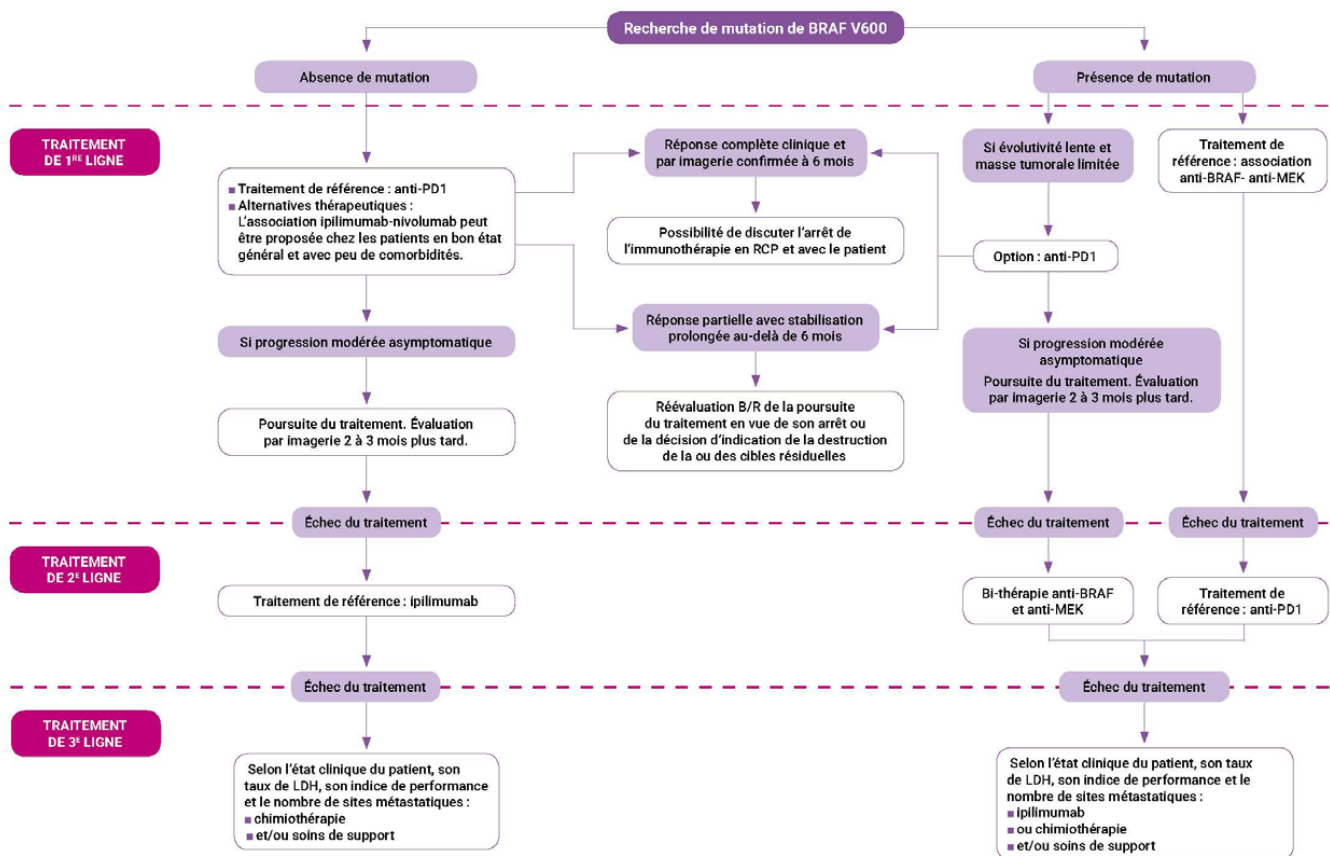


Figure 31 : Arbre décisionnel des traitements systémiques de 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} ligne dans le mélanome de stade III inopérable ou de stade IV, hors métastase cérébrale

Source : (63)

On remarque ainsi que la thérapie ciblée est le traitement de 1^{ère} ligne en cas de mutation BRAF V600. Ce traitement associe alors 2 molécules ayant deux modes d'action différents : la première est un anti-BRAF, la seconde est un anti-MEK.

II.7.1.2.1.1. Les anti-BRAF

Il existe à l'heure actuelle deux catégories d'anti-BRAF :

- Les inhibiteurs de type 1 qui se lient et inhibent la conformation active de BRAF
- Les inhibiteurs de type 2 qui se lient à la conformation inactive de BRAF.

Le premier inhibiteur à avoir été mis au point est le sorafénib. Il s'agit d'un inhibiteur de type 2, assez peu spécifique de BRAF, puisqu'il inhibe également des récepteurs à l'EGF et au PDGF. Les essais cliniques de phase II conduits chez des patients atteints de mélanome métastatique n'ont pas démontré d'efficacité en monothérapie (64) (65).

Le sorafénib – NEXAVAR[®] n'a pas d'indication dans le traitement du mélanome du fait de sa trop faible spécificité envers BRAF muté. Il est cependant indiqué comme traitement des carcinomes hépatocellulaires, rénales et thyroïdiens différenciés.

Dès lors les chercheurs se sont tournés vers de nouvelles molécules et un nouveau type d'inhibiteur a pu voir le jour : ceux de type 1. Ils sont beaucoup plus spécifiques puisqu'ils reconnaissent la forme active de BRAF et peuvent ainsi inhiber de manière beaucoup plus importante les kinases de BRAF muté (66). Ils ne sont cependant pas spécifiques de la mutation BRAF V600, et peuvent donc interagir avec BRAF non muté.

Trois inhibiteurs BRAF disposent actuellement d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique, porteur d'une mutation BRAF V600. Ces molécules sont :

- Le vemurafenib – ZELBORAF[®]
- Le dabrafénib – TAFINLAR[®]
- L'encorafenib – BRAFTOVI[®]

Ces trois molécules ont le potentiel de se lier à la forme active de BRAF et de bloquer le domaine de liaison à l'ATP, inhibant ainsi son activité kinase et donc la suite de la voie MAPK.

Avant tout traitement par une de ces molécules, il faudra vérifier le statut mutationnel du patient. En effet dans le cas d'un hétérodimère BRAF non muté – CRAF, si l'inhibiteur se fixe sur BRAF cela entraîne paradoxalement une activation puissante de CRAF (par rétroaction) générant ainsi une activité enzymatique augmentée. Ces inhibiteurs de BRAF ne sont donc efficaces que sur les mutations qui entraînent une activation constitutive sans formation de dimère (principalement la mutation V600E).

Un test, nommé « test de mutation BRAF V600 Cobas 4800 », permet de détecter la mutation prédominante V600E avec une haute sensibilité. Il permet également de détecter les mutations V600D et V600K avec une sensibilité plus faible. Ce test dispose du marquage CE.

II.7.1.2.1.1.1. Le Vemurafenib – ZELBORAF[®]

Il s'agit du premier inhibiteur sélectif de BRAF à avoir été testé dans le cadre d'essais cliniques. Il est « indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 » (67).

Son efficacité a été évaluée au cours d'un essai clinique de phase III, regroupant 336 patients (essai NO25026) et de deux essais de phase II, regroupant 278 patients (essais NP22657 et MO25743). A la suite de ces essais le vemurafenib est devenu le traitement de 1^{ère} intention des patients atteints de mélanome muté BRAF V600E. Cependant la sensibilité au vemurafenib n'est pas la même sur toutes les lignées porteuses de la mutation BRAF V600, et certaines possèdent même une résistance à cette molécule. (66).

Au cours des essais de phase II et III, il a également été démontré que le vemurafenib avait un effet sur les patients mutés BRAF V600K.

Plus récemment un deuxième essai clinique, lancé dans le cadre du programme AcSé, a débuté au mois d'octobre 2014. Il a pour but de tester l'efficacité et la tolérance de cette molécule dans le cadre de d'autres types de cancer, ayant pour point commun la mutation BRAF V600, comme le cancer de l'ovaire, du poumon non à petites cellules, de la prostate, de la vessie etc ... un autre essai est également en cours pour étudier l'efficacité de ce traitement dans le cas de mélanome non muté BRAF.

D'un point de vue pratique, la dose recommandée de vemurafenib est de 1920mg par jour réparti en 2 prises, soit 4 comprimés par prise. Il peut être pris avec ou sans nourriture. Il faut cependant éviter de prendre de manière répétée ce traitement à jeun. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à obtenir une amélioration de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité trop importante. Il est déconseillé d'effectuer des adaptations de posologie conduisant à une prise inférieure à 480mg deux fois par jour.

Il s'agit d'un traitement soumis à prescription hospitalière et dont la prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Ce traitement est disponible en ville.

Il est également à noter que ce traitement peut augmenter l'intervalle QTc, ce qui peut également conduire à un arrêt de traitement. Il peut également engendrer, de manière très fréquente ($\geq 1/10$) la survenue d'un carcinome épidermoïde cutané (CEC). Cet effet indésirable ne doit pas entraîner l'arrêt du traitement. Dans tous les cas le patient doit faire l'objet d'un suivi régulier au cours du traitement.

II.7.1.2.1.1.2. Le Dabrafenib – TAFINLAR®

Le dabrafenib est le deuxième anti-BRAF à être commercialisé sur le marché français. Son indication est identique au vemurafenib, il est « indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 »(68). Il est donc essentiel de vérifier, avant toute initiation de traitement, le statut mutationnel du patient pour BRAF.

Trois essais cliniques, incluant des patients mutés BRAF V600 E et V600K, ont comparé l'efficacité du dabrafenib à la dacarbazine (DTIC). Les résultats ont permis de mettre en évidence une réponse globale beaucoup plus importante chez les patients traités par dabrafenib (53% contre 19%) (69).

Bien qu'indiqué en monothérapie, deux essais de phase III et un essai de phase I/II ont testé son association à une autre molécule nommée tramétinib. Les résultats sont surprenants puisqu'une amélioration de la survie globale a été obtenue pour les patients traités par l'association vis-à-vis des patients ne recevant que le dabrafenib (voir II.7.1.2.1.3.2).

Tout comme son homologue il est soumis à une prescription hospitalière, par des spécialistes en oncologie et/ou aux médecins compétents en cancérologie. Il est disponible en officine depuis 2014.

La posologie recommandée, en monothérapie ou en association, est de 150mg (soit deux gélules à 75mg) deux fois par jour. Le traitement sera poursuivi jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ou jusqu'à progression de la maladie. Un deuxième dosage, à 50mg est disponible, permettant une adaptation de dose si nécessaire. En effet la gestion d'un ou de plusieurs effets indésirables peut nécessiter une diminution de posologie, un arrêt temporaire du traitement ou même un arrêt définitif. Il n'est pas recommandé de diminuer la posologie en dessous de 50mg deux fois par jour.

Tout comme le vemurafenib, il est fréquent d'observer l'apparition d'un CEC, mais cela ne doit pas entraîner l'arrêt du traitement. A l'inverse, toute température corporelle supérieure ou égale à 38,5°C devra automatiquement induire l'arrêt du traitement le temps que des signes ou symptômes d'une infection soient recherchés et traités.

L'activité clinique et la toxicité sont relativement similaires entre ces deux molécules. La liste des effets secondaires est relativement longue pour cette famille, et la poursuite du traitement devra être remise en cause en fonction de leur apparition et surtout de leur classification.

II.7.1.2.1.3. Encorafenib – BRAFTOVI®

Une troisième molécule, l'encorafénib est la dernière molécule de cette famille. Le 12 juin 2019 la commission de transparence de la haute autorité de santé (HAS) a rendu son avis concernant cette nouvelle molécule. Elle a rendu un avis favorable à la prise en charge de cette molécule dans l'indication suivante : « L'encorafenib en association au binimetinib est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. ». L'HAS a jugé son service médical rendu (SMR) modéré et a considéré que cette association encorafénib/binimetinib n'apporte pas d'ASMR (amélioration du service médical rendu) (ASMR V). (70)

La commission européenne a délivré une AMM en s'appuyant sur les résultats de l'essai Phase 3 Columbus.

Le Braftovi® est disponible sous deux dosages : une gélule à 50mg ou une gélule à 75mg. La dose recommandée est de 450mg soit six gélules de 75mg une fois par jour, en association au binimetinib. S'il est administré seul, la dose sera réduite à 300mg par jour en une prise.

Tout comme pour les autres molécules de cette famille, la survenue d'effets indésirables peut entraîner une adaptation de posologie, un arrêt temporaire ou définitif du traitement.

Ce traitement fait également parti des molécules pouvant allonger l'intervalle QT, ce qui peut être potentiellement létale. Et comme ses homologues, la survenue de CEC pendant le traitement est fréquente, surtout en début de traitement, mais ne doit pas conduire à un arrêt de traitement.

II.7.1.2.1.2. Les anti-MEK

Les anti-MEK permettent de bloquer la voie des MAPK en aval de BRAF (voir figure 13). C'est le second biomarqueur ciblé dans le mélanome. Ces inhibiteurs agissent en se fixant au niveau d'une poche allostérique, adjacente mais séparée de la zone permettant la fixation de l'ATP, entraînant ainsi une modification de conformation conduisant MEK à un état inactif.

Durant les études de développement, aucune sélectivité entre MEK1 et MEK2 n'a pu être obtenue du fait de la très grande similarité entre les deux.

Ces molécules ne peuvent jouer pleinement leur rôle que dans le cas de patients mutés BRAF V600.

II.7.1.2.1.2.1. Trametinib – MEKINIST®

Il s'agit de l'anti-MEK le plus ancien et le mieux connu. Un essai clinique de phase III (MEK114267 [METRIC]) a tout d'abord permis de tester la molécule en monothérapie. Il a ainsi été évalué chez des patients présentant un mélanome métastatique non résectable porteur d'une mutation BRAF V600E ou V600K n'ayant jamais reçu de traitement excepté une chimiothérapie. Il a été comparé au DTIC ou au paclitaxel (tous deux des chimiothérapies). Il est difficile d'analyser correctement cette étude car les patients répondant à la chimiothérapie ont pu passer dans le bras traité par trametinib (cross-over). La survie sans progression (PFS) était augmentée dans le bras trametinib (4,8mois contre 1,5 pour le ras chimiothérapie) et le taux de réponse globale était respectivement de 22% contre 8%. A l'époque ces résultats encourageant ont incité la FDA (Food and Drug Administration) à approuver l'utilisation de cette molécule dans le traitement du mélanome chez les patients BRAF mutés.

Ce traitement n'est pas aussi efficace que le dabrafenib ou le vemurafenib, mais il peut cependant faire preuve d'une certaine activité en monothérapie.

Il est également à noter que cette première étude a mis en évidence un manque d'efficacité chez les patients BRAF V600K (71)(61).

Une étude phase II (MEK113583) a également mis en évidence le manque d'efficacité dans le cas de patients ayant eu au préalable une progression par un traitement anti-BRAF.

Il est indiqué « en monothérapie ou en association au dabrafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résectable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 ». Sa posologie est de 2mg par jour (en monothérapie ou en association) en une prise. Cette posologie est adaptable en fonction de l'éventuelle survenue d'effets indésirables. Il n'est pas recommandé de diminuer la posologie à moins de 1mg par jour en une prise. Le Mekinist® est disponible en ville, en deux dosages : 0,5mg et 2mg. Sa prescription doit être hospitalière et est réservée aux oncologues ou aux médecins compétents en cancérologie. Utilisé en monothérapie, le Mekinist® n'est pas remboursable par la sécurité sociale, au contraire de son utilisation en association au dabrafenib.

II.7.1.2.1.2.2. Cobimetinib – COTELLIC®

Il s'agit de la deuxième molécule commercialisée dans cette classe thérapeutique. Il est indiqué « en association au vemurafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résectable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 »(72).

Les modalités de prescription sont identiques au trametinib. La dose recommandée est de 60mg par jour (soit 3 comprimés à 20mg) en une prise. Le traitement sera pris de J1 à J21, c'est-à-dire pendant 21 jours consécutifs, puis sera arrêté pendant 7 jours (de J22 à J28) avant de recommencer un nouveau cycle.

II.7.1.2.1.2.3. Binimetinib – MEKTOVI®

L'EMA a octroyé une AMM à cette nouvelle molécule dans le courant de l'année 2018. Binimetinib est indiqué « en association à l'encorafenib dans le traitement de patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 ».

Les modalités de prescription sont identiques aux autres anti-MEK. La dose recommandée est de 45mg (soit 3 comprimés à 15mg) deux fois par jour, ce qui correspond à une dose journalière de 90mg. Une dose inférieure à 30mg deux fois par jour n'est pas recommandée.

II.7.1.2.1.3. Les associations anti-BRAF/anti-MEK

Bien que certaines des molécules vues précédemment disposent d'une AMM en monothérapie (vemurafenib, dabrafenib, trametinib), elles sont souvent utilisées en association à une autre molécule. Ainsi, comme le soulignent les recommandations actuelles, il est conseillé d'associer un anti-BRAF à un anti-MEK. Il s'agit, d'après les recommandations actuelles, de la première ligne de traitement en cas de mélanome avec BRAF muté.

Les associations sont les suivantes :

- Vemurafenib / Cobimetinib
- Dabrafenib / Trametinib
- Encorafenib / Binimetinib

II.7.1.2.1.3.1. Vemurafenib / Cobimetinib

L'étude CoBRIM (étude GO28141) a contrôlé la sécurité et l'efficacité du cobimetinib en association au vemurafenib par rapport au vemurafenib plus placebo chez des patients atteints de mélanome de stade IIIc et IV porteur d'une mutation BRAF V600 non préalablement traités. Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle.

Elle a permis de mettre en évidence une survie sans progression (PFS) augmentée dans le groupe vemurafenib/cobimetinib par rapport au vemurafenib avec respectivement un temps médian de survie sans progression à 9,9 mois contre 6,2 mois, soit un gain absolu de 3,7 mois. La survie globale a été respectivement de 22,3 mois contre 17,4 mois soit un gain absolu de 4,9 mois (73).

Toujours d'après cette étude, le pourcentage de patients ayant eu au moins un effet indésirable est semblable entre les deux groupes (99,2% contre 98,0%). Cependant la tolérance semble être moins bonne pour le groupe cobimetinib/vemurafenib comme le montre le tableau 20 :

	Groupe vemurafenib + placebo N = 246	Groupe vemurafenib + cobimetinib N = 247
Population analysée, n	246	247
Au moins 1 EI, n (%)	241 (98,0)	245 (99,2)
Au moins 1 EI grave, n (%)	69 (28,0)	92 (37,2)
Au moins 1 EI de grade 3 ou plus, n (%)	151 (61,4)	186 (75,3)
Au moins 1 EI ayant entraîné l'arrêt d'au moins un traitement (placebo, cobimetinib ou vemurafenib), n (%)	28 (11,4)	56 (22,7)
Au moins 1 EI ayant entraîné l'arrêt de tous les traitements, n (%)	22 (8,9)	41 (16,6)
EI ayant entraîné le décès, n (%)	3 (1,2)	5 (2,0)

Tableau 20 : Données de tolérance de l'étude coBRIM

Source : (73)

Les principaux risques identifiés dans cette association sont : les rétinopathies séreuses, les dysfonctions ventriculaires gauches, la photosensibilité, les diarrhées et les pneumopathies inflammatoires. Un point positif de l'association est la plus faible incidence de toxicité cutanée.

L'étude a ainsi conclu : « L'ajout de cobimétinib au vémurafénib a été associé de manière significative à l'amélioration de la survie sans progression chez les patients atteints d'un mélanome métastatique muté BRAF V600, au prix d'une augmentation de la toxicité » (74).

L'HAS, dans sa commission de transparence, a considéré que le SMR de cette association était important dans l'indication donnée, justifiant ainsi son remboursement à 100%, et que l'ASMR était modérée (niveau III).

II.7.1.2.1.3.2. Dabrafenib / Trametinib

Tout comme pour la précédente association, l'innocuité et l'efficacité de cette dernière a été étudiée dans un essai de phase III Combi-D, randomisant en double aveugle l'association dabrafenib + trametinib versus dabrafenib + placebo chez des patients atteints de mélanome de stade IIIc ou IV non opérables et porteurs de la mutation BRAF V600 E/K.

La survie sans progression constituait le critère d'évaluation principal. Cette dernière est en faveur du bras dabrafenib + trametinib avec une amélioration de 9,3 mois contre 8,8 pour le

deuxième. Le taux de réponse globale, qui était un critère secondaire de l'étude, était respectivement de 67% et de 51% (75).

Des données actualisées, datant de 2015, ont été publiées dans le magazine The Lancet. La médiane de survie globale est de 25,1 mois dans le bras d'association contre 18,7 mois dans le bras monothérapie. Le taux de survie globale, à 1 et 2 ans, est de 74% et 51% pour l'association contre 68% et 42% dans le cadre de la monothérapie.

Un second essai de phase III, nommée Combi-V a comparé un groupe de patients traités par l'association, dabrafenib + trametinib et un groupe traité par vemurafenib + placebo. Une nouvelle fois les résultats vont dans le sens de l'association, avec respectivement, une estimation de la survie globale actualisée à 1 ans de 73% contre 64% ; à 3 ans de 45% contre 31% soit une survie globale médiane de 8 mois plus longue pour le bras d'association (76).

Le tableau 21 résume les principales données des 3 précédentes études :

	Etude CoBRIM		Etude Combi-D		Etude Combi-V	
	Vemurafenib + Cobimetinib		Dabrafenib + Trametinib		Darafenib + Trametinib	
	Versus Vemurafenib		Versus Dabrafenib		Versus Vemurafenib	
Bras de traitement	V	VC	D	DT	V	DT
Médiane de survie globale (mois)	17,4	22,3	18,7	25,1	18,0	25,6
Survie à 1 an	64%	75%	68%	74%	64%	73%
Survie à 2 ans	38%	48%	42%	51%	38%	51%
Survie à 3 ans	-	-	-	-	31%	45%

Tableau 21 : Résultats des trois essais de phase III d'association inhibiteur de BRAF + inhibiteur de MEK

Source : (77)

II.7.1.2.1.3.3. Encorafenib / Binimetinib

Le 12 juin dernier, l'HAS rendait au travers de sa commission de transparence un avis favorable à la prise en charge de l'association encorafenib / binimetinib dans l'indication « traitement de patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. » (70)

La sécurité et l'efficacité de cette association a été évaluée dans un essai de phase III randomisé nommé CMEK162B2301, testant l'association encorafenib + binimetib versus vemurafenib + placebo et encorafenib + placebo. Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression. L'étude « a démontré une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression chez les patients traités par COMBO450 par rapport à ceux traités par vemurafenib » (78)(79).

L'analyse actualisée, en date du 7 novembre 2017, montre une survie sans progression médiane de 14,9 mois pour le bras d'association versus 9,6 pour l'encorafenib et 7,3 pour le vemurafenib. La survie globale médiane est également augmentée avec respectivement 33,6 mois, 23,5 mois et 16,9 mois.

II.7.1.2.2. La chimiothérapie

Bien moins utilisée depuis quelques années, notamment au profit des thérapies ciblées et de l'immunothérapie, la chimiothérapie reste une alternative thérapeutique. Son recours constitue en général la dernière ligne de traitement, après échec des autres traitements ou en cas de contre-indication à leur utilisation. Elle est proposée pour des mélanomes de stade III non opérables ou de stade IV.

Trois molécules sont utilisées en chimiothérapie : la dacarbazine, le témozolomide et la fotémustine.

II.7.1.2.2.1. La dacarbazine

Il s'agit de la molécule la plus employée dans ce domaine. La dacarbazine est un antinéoplasique cytostatique. Elle est inactive par elle-même et nécessite une N-déméthylation par les microsomes hépatiques donnant naissance au diazométhane, lui-même agent alkylant.

Elle a été autorisée par la FDA dans le traitement du mélanome métastatique en 1975. Depuis ce jour elle est devenue le traitement standard, y compris dans les essais cliniques récents où les molécules lui sont souvent comparées.

Cependant les résultats de divers essais ne sont pas très concluants. En effet on estime que le taux de réponse engendrée varie de 8 à 20% avec une durée médiane de réponse de 4 à 6 mois (80). Toujours dans cet article l'auteur note que « de façon générale, on rapporte que la survie globale des patients traités avec la dacarbazine varie de 6 à 9 mois. Ces valeurs, superposables à celles observées lors de l'évolution naturelle d'un mélanome métastatique, soulignent une fois de plus le manque d'efficacité de la dacarbazine. Pourtant, faute de meilleurs traitements, ces résultats ont suffi à positionner durant des dizaines d'années la dacarbazine comme le traitement standard. » (80)

Tout au long du traitement une surveillance hématologique stricte devra être effectuée pour parer à toute éventuelle hématotoxicité. Un suivi hépatologique sera également instauré, la dacarbazine pouvant entraîner des troubles hépatobiliaires plus tardifs qu'avec les autres agents alkylants (jusqu'à 21 jours après le début du traitement).

La dacarbazine est administrée par perfusion intraveineuse ou intra-artérielle dans le cas de certaines localisations tumorales. Elle peut entraîner divers effets indésirables, qui peuvent être immédiats comme des nausées, des vomissements, une réaction pseudo-grippale, une photosensibilisation, ou bien retardés comme des azoospermies, des alopecies, des aménorrhées, des troubles hématologiques etc ...

En 2017, la commission de la transparence de l'HAS a réévalué l'intérêt de la dacarbazine. Dans son rapport, elle considère que compte tenu de l'arrivée de l'immunothérapie et des thérapies ciblées, elle n'a plus sa place dans le traitement de première ligne du mélanome malin. Sa place dans la stratégie thérapeutique est la suivante : « Selon l'état général du patient, la dacarbazine garde une place limitée au traitement de recours du mélanome avancé en :

- deuxième ou troisième ligne après échappement de l'immunothérapie, en l'absence de mutation B-RAF ;
- troisième ou quatrième ligne après échappement de la bithérapie par anti-BRAF et anti-MEK puis de l'immunothérapie, en cas de mutation B-RAF. » (81)

II.7.1.2.2.2. Le témozolomide

Il s'agit d'une pro-drogue administrée par voie orale. A pH physiologique cette pro-drogue subit une conversion chimique donnant naissance au 3-méthyl-(triazén-1-yl)imidazole-4-carboxamide (MTIC) qui est le métabolite actif de la dacarbazine. La différence principale est que le témozolomide est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) et peut donc potentiellement avoir une action sur les métastases cérébrales.

La molécule ne possède pour le moment aucune indication dans le traitement du mélanome, son indication est pour le moment limitée au traitement du glioblastome (forme de tumeur cérébrale). Pour le moment il serait étonnant qu'elle obtienne une indication dans le mélanome puisque les études menaient jusqu'à présent, comparant le témozolomide à la dacarbazine, n'ont pas démontré d'amélioration significative de la survie globale (82).

Son avantage principal est qu'il s'administre par voie orale.

II.7.1.2.2.3. La Fotémustine

Cette molécule fait partie de la famille des nitroso-urées, il s'agit d'un agent alkylant. Sa formulation chimique est telle que sa pénétration cellulaire est meilleure, et permet également un franchissement de la BHE. Elle est indiquée dans le traitement du mélanome malin disséminé (y compris dans le cadre de métastases cérébrales) et dans le traitement des tumeurs cérébrales malignes primitives. La prise du traitement se fait par voie intraveineuse, à l'abri de la lumière, sur une durée de 1 heure.

La fotémustine s'administre en deux phases : une phase d'attaque avec 3 administrations successives à 1 semaine d'intervalle puis une phase d'entretien avec une administration toutes les 3 semaines. Il est recommandé d'attendre 8 semaines entre ces deux phases. Le traitement ne pourra être effectué qu'après vérification du taux de plaquettes et de granulocytes via une numération de la formule sanguine.

Sa place dans la stratégie thérapeutique est identique à celle de la dacarbazine d'après la commission de la transparence de l'HAS. (83)

Dans un rapport de 2013 l'InCA considère que la dacarbazine reste la chimiothérapie de référence. L'utilisation de témozolomide (hors AMM) doit être discuté notamment dans le cas où la voie orale présente un intérêt dans la stratégie de traitement. L'utilisation de la fotémustine devra quant à elle être discutée dans le cas d'apparition de métastases cérébrales. (84)

D'autres chimiothérapies peuvent potentiellement être utilisées dans le traitement du mélanome comme les poisons du fuseau (vincristine, vinblastine) ou bien le paclitaxel, le carboplatine. Aucune étude n'a montré une efficacité de ces molécules dans cette indication et donc aucune ne possède d'indication dans ce type de cancer. Elles ne sont donc pas utilisées, excepté dans certains cas de polychimiothérapie où elles sont alors administrées en association (tableau 22). Ces associations semblent présenter, dans certaines situations, une amélioration du taux de réponse.

Chimiothérapie	Posologie	Taux de réponse
Dacarbazine	250 mg/m ² /j en IV, pendant 5 jours toutes les 3-4 semaines	12,1 – 17,6%
	800 – 1200 mg/m ² /j en IV, 1 jours toutes les 3-4 semaines	5,3 – 23%
Temozolomide	150 – 200 mg/m ² /j per os, pendant 5 jours toutes les 3-4 semaines	13,5 – 21%
Fotemustine	100 mg/m ² /j, jour 1, 8 et 15 puis 5 semaines de pause puis une simple dose toutes les 3 semaines	7,4 – 24,2%
CarboTax	Carboplatine AUC6 en IV jour 1, réduit à AUC4 après 4 cycles +	12,1%
	Paclitaxel 225 mg/m ² /j, jour 1 toutes les 3 semaines, réduit à 175 mg/m ² /j après 4 cycles	
DVC	DTIC 450 mg/m ² /j, jour 1+8	24%
	Vindesine 3 mg/m ² /j, jour 1+8	
	Cisplatine 50 mg/m ² /j, jour 1+8, toutes les 3-4 semaines	

Tableau 22 : Exemple de taux de réponse de chimiothérapies utilisées seules ou en association

Source : (85)

II.7.1.2.3. La radiothérapie

Le principe de la radiothérapie est d'utiliser des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses en les empêchant de se multiplier. Elle permet un traitement locorégional de la tumeur ou de la métastase, tout en préservant au maximum les tissus sains voisins en ciblant le plus précisément la zone à traiter.

Avant le traitement, la radiothérapie comporte une séquence de repérage, afin de délimiter le mieux possible la zone à irradier ainsi qu'une étape de calcul de distribution de la dose (en effet la dose ne sera jamais la même en fonction du type tumoral, de la taille, de la localisation etc ...).

Il s'agit d'une méthode assez peu utilisée dans le cas d'un mélanome. Elle va essentiellement être utilisée dans le but de soulager certains symptômes (radiothérapie palliative) liés à la

localisation d'une métastase, par exemple une métastase osseuse, non opérable, entraînant une douleur. On peut aussi y avoir recours dans le cadre de métastases cérébrales où l'exérèse est souvent impossible.

Les effets indésirables liés à cette technique peuvent être très divers puisqu'ils dépendent de la zone irradiée, des organes voisins, de la dose délivrée, de la sensibilité de la personne, de son état de santé général. De manière générale on retrouve des douleurs et des rougeurs à l'endroit où les rayons pénètrent dans la peau, des maux de tête, une alopécie, une asthénie générale.

III. L'immunothérapie

III.1. Historique de l'immunothérapie

L'immunothérapie constitue la dernière révolution en termes de prise en charge chez des patients atteints de pathologies cancéreuses. Bien que très récent, le concept d'immunothérapie est plus ancien et ce n'est que lors de ces dernières années qu'elle a pu être utilisée comme véritable traitement. Au cours du XXème siècle, elle a suscité de grands enthousiasmes, mais les désillusions liées étaient tout aussi grandes, au point de remettre en question son efficacité et l'existence d'une immunité antitumorale.

On considère à l'heure actuelle que le fondateur de l'immunothérapie est un orthopédiste américain du nom de William B. Coley. Il a été le premier à injecter directement au sein de la tumeur une préparation à base de streptocoques. Cette démarche thérapeutique est désormais considérée comme l'acte fondateur de l'immunothérapie des cancers et a eu des conséquences majeures. En effet ces travaux ont permis de découvrir le TNF (tumor necrosis factor), qui est un facteur sérique sécrété par des endotoxines bactériennes et pouvant avoir un rôle dans la régression de tumeurs. Il a d'ailleurs servi dans le traitement du mélanome via une circulation extracorporelle. Les tentatives d'amélioration du traitement mis en place par Coley ont abouti au traitement du cancer superficiel récidivant de la vessie par le BCG (toujours utilisé de nos jours) (86).

Par la suite un corpus théorique a été élaboré et a constitué le fondement des démarches modernes d'immunothérapie. La théorie de la surveillance immunitaire est posée en 1957 par Burnett et Thomas. Cette théorie postule que les tumeurs naissantes sont reconnues comme « non-soi » par le système immunitaire de la personne, qui les élimine avant qu'elles ne se développent. Ainsi le cancer apparaît lorsque le système immunitaire est défaillant ou dépassé. Cette théorie a souffert de nombreux doutes au cours du demi-siècle suivant, à tel point qu'en 2000 l'immunité antitumorale n'est pas considérée sur les *hallmarks* du cancer.

The hallmarks of cancer, que l'on peut traduire par « capacités distinctives du cancer » (figure 32), est un célèbre article scientifique publié en 2000 par Douglas Hanahan et Robert Weinberg, dans lequel ils mettent en avant les capacités distinctives des cancers comme l'autosuffisance en signaux de croissance, la capacité à éviter l'apoptose, l'induction de l'angiogénèse ...

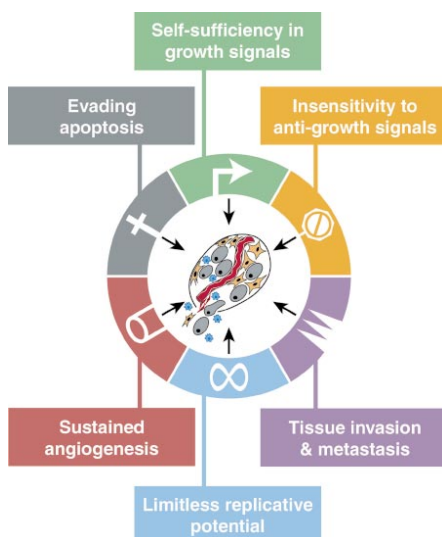


Figure 32 : Capacités distinctives des cancers

Source : (87)

Le fait de ne pas être pris en compte dans cet article, devenu mondialement célèbre, a suscité une énorme remise en cause de la théorie.

Dans le début des années 2000, les progrès techniques ont permis au groupe de Robert D. Schreiber de créer des souris totalement immuno-incompétentes. Il a prouvé que des tumeurs apparaissaient spontanément, établissant le fait que l'absence de système immunitaire favorisait l'apparition de tumeurs. Cette étude a également montré que les tumeurs avaient la capacité d'opérer des modifications pour échapper au système immunitaire. Il propose alors la théorie des 3E pour élimination, équilibre et échappement. Les cellules cancéreuses sont, dans un premier temps, éliminées par le système immunitaire. Petit à petit s'établit un système d'équilibre où les cellules sont présentes mais encore sous contrôle, jusqu'au moment de l'échappement où le système immunitaire ne parvient plus à éliminer et à contrôler la prolifération des cellules cancéreuses.

D'autres études ont établi l'impact de la composition immunitaire du micro-environnement sur la tumeur, et en ont fait un facteur pronostique majeur dans les cancers. L'ensemble de ces travaux ont conduit Hanahan et Weinberg à ajouter l'échappement au système immunitaire comme nouveau *hallmark* du cancer et ont ainsi participé au développement quasi exponentiel depuis quelques années des traitements d'immunothérapie.

Le premier traitement d'immunothérapie reconnu efficace a été la greffe de moelle allogénique, réalisée par E. Donnall en 1957 à New York, dans le traitement de leucémies et de lymphomes.

Puis, en 2008, S. Rosenberg a été le premier à cultiver des lymphocytes infiltrant des tumeurs (tumor infiltrating lymphocytes) à partir de mélanomes, pour ensuite les réinjecter au patient. Ce traitement, présentant bien moins de toxicité que la greffe de moelle, a permis d'obtenir une réponse durable et complète dans le traitement de mélanomes métastatiques, puis par la suite d'autres cancers (88). L'étape suivante a été de créer des lymphocytes T (L_T) purifiés afin d'y introduire un récepteur reconnaissant un antigène tumoral, et de les réinjecter au patient. Ainsi tous les lymphocytes T sont capables de reconnaître les cellules malignes. Cette technique se nomme chimeric antigen receptor T (CART). Elle a connu des succès impressionnants notamment dans le traitement des leucémies.

Une autre approche a été de stimuler la réaction immunitaire, présente mais trop faible pour stopper l'avancée du cancer. Ainsi dans les années 80, la découverte des cytokines activatrices des L_T , a permis la mise en place de nouveaux traitements comme l'interféron-alpha ou bien l'interleukine-2. La vaccination, utilisant des antigènes de la tumeur des patients, a également été essayée sans grands résultats à l'heure actuelle. Mais le succès de cette pratique dans le traitement du cancer de la prostate métastatique encourage à poursuivre les tentatives de vaccination, probablement en association à des inhibiteurs de check-point.

Beaucoup plus récemment sont apparus les *check-point inhibitors* (CKI) ou inhibiteurs du point de contrôle. Des molécules, présentes sur la membrane des lymphocytes, en particulier des L_T , permettent de bloquer leur activation via la liaison d'un ligand spécifique. Ces inhibiteurs permettent donc de bloquer cette liaison de manière à créer une réponse complète et durable dans le temps de notre système immunitaire. Cette thérapeutique a été mise au point par James P. Allison.

Ces traitements sont en train de révolutionner la prise en charge de nombreux cancers. Ils représentent peut-être la plus grande avancée dans le traitement des cancers, avec une survie longue nettement améliorée.

III.2. Principes de l'immunothérapie dans le mélanome

A l'inverse des thérapies ciblées, qui ciblent directement la tumeur, le principe de l'immunothérapie est de cibler le système immunitaire du patient afin d'obtenir une réaction de sa part.

Les premiers traitements d'immunothérapie utilisés dans le traitement du mélanome sont des cytokines. Il s'agit de protéines produites par certaines cellules du système immunitaire. Dans notre cas elles sont fabriquées en laboratoire et administrées au patient afin d'augmenter leur concentration et leur action. Ces traitements sont représentés par deux molécules : les interférons alpha et l'interleukine 2. Ils tombent de plus en plus en désuétude au profit de traitements plus récents.

Les traitements d'immunothérapie utilisés à l'heure actuelle dans le mélanome sont appelés inhibiteurs de check-point ou inhibiteurs de point de contrôle. Il s'agit d'anticorps monoclonaux dirigés contre des points clés de la régulation du système immunitaire. Ils sont à l'heure actuelle de deux types :

- Les inhibiteurs ciblant CTLA-4
- Les inhibiteurs ciblant PD1

Il existe également des inhibiteurs ciblant le ligand du récepteur PD1, PD-L1, mais qui ne possède pour le moment aucune indication dans le traitement du mélanome.

Concrètement, les checkpoints immunitaires sont des protéines membranaires que l'on retrouve dans divers types cellulaires comme les L_T , les cellules présentatrices d'antigènes, des cellules tumorales etc ... (figure 33). Leurs interactions sont de type ligand/récepteur. Elles ont essentiellement lieu au niveau des ganglions lymphatiques. Après captation et présentation des antigènes à la surface des cellules présentatrices d'antigènes, ces dernières migrent jusque dans les ganglions de manière à activer les L_T naïfs.

La reconnaissance antigénique s'effectue par deux voies, une première appelée signal 1 est assurée par le récepteur TcR (T-cell receptor). Le TcR est un récepteur membranaire caractéristique des L_T , présent uniquement à leur surface. Ils permettent aux L_T de reconnaître de manière spécifique des fragments antigéniques associés aux molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité).

Des molécules de co-stimulation permettent d'optimiser les signaux transmis, c'est le signal 2, permettant une activation optimale des lymphocytes T. Sans ce mécanisme de co-stimulation, la stimulation unique par le TcR se traduit souvent par une non-réponse.

Ces points de contrôle permettent de réguler l'intensité de la réponse immunitaire et de contrôler sa durée. Sur une même cellule immunitaire, il cohabite des récepteurs activateurs (renforçant l'activation du système immunitaire) et des récepteurs inhibiteurs (diminuant cette activation).

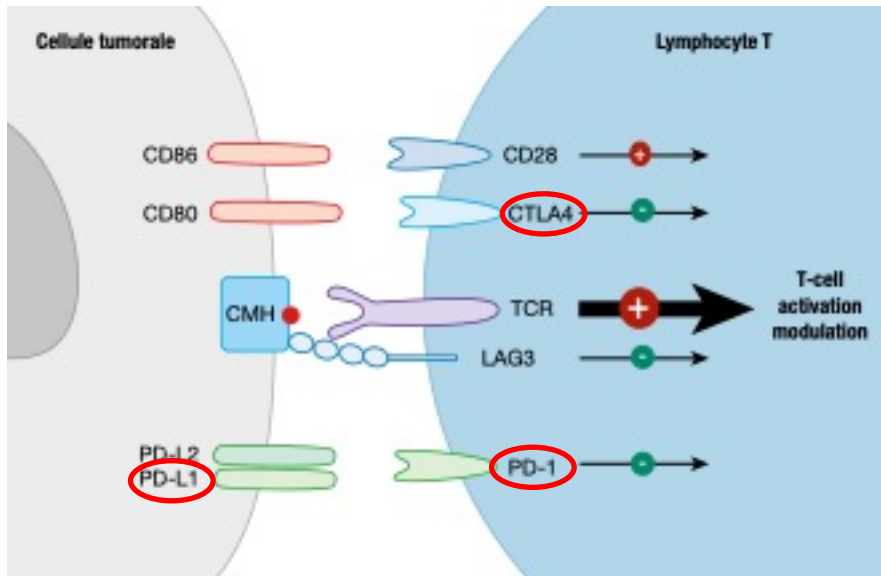


Figure 33 : Représentation schématique des principaux checkpoints immunitaires (en rouge les cibles des inhibiteurs existants actuellement)

Source : (73)

L'équilibre complexe qui existe entre activation et répression est responsable de l'activation ou non de la réponse immunitaire.

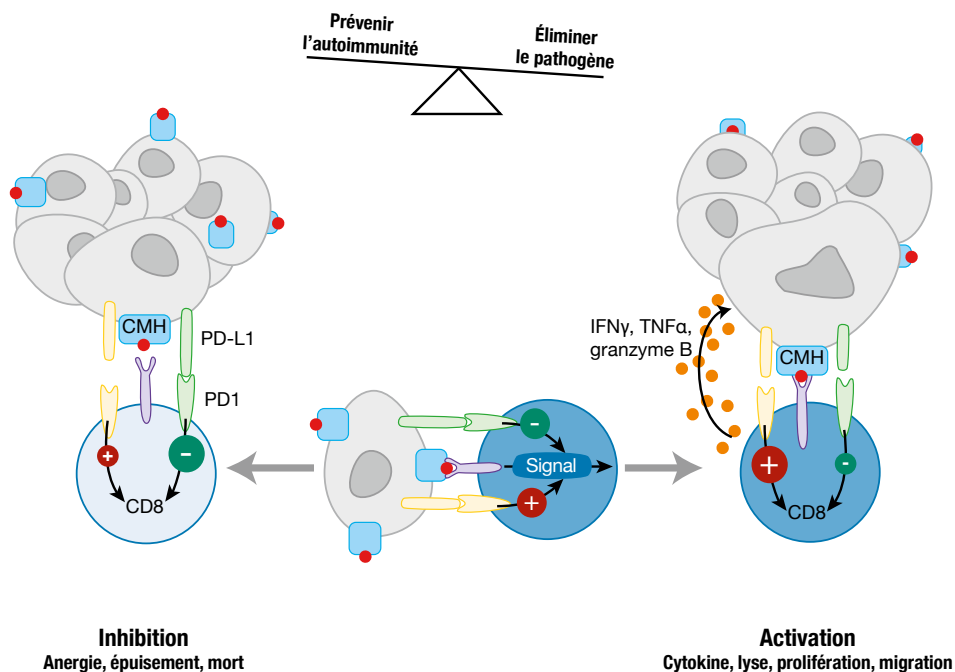


Figure 34 : Equilibre de la réponse immunitaire en fonction des check-points

Source : (89)

Cet équilibre est extrêmement important puisqu'il permet de prévenir le risque d'auto-immunité (en cas de suractivation) tout en permettant au corps de pouvoir se défendre correctement en cas, par exemple, d'infection. (90)

Dans le cas des L_T , cette régulation dépend de deux familles de gènes : la superfamille du TNF (*tumor necrosis factor*)/TNF-R (*tumor necrosis factor – receptor*) et celle des immunoglobulines (Ig).

III.2.1. CTLA-4

Parmi les molécules de co-stimulation de la famille des immunoglobulines, CD28 est la protéine la plus connue permettant la stimulation de L_T $CD4^+$ naïfs. Les ligands de CD28, CD80 et CD86 appartiennent tous à la famille B7, et sont présents sur les cellules présentatrices d'antigène.

A l'inverse, CTLA-4 représente la principale molécule inhibitrice. Tout comme CD28, elle appartient à la superfamille des Ig. Il est exprimé au niveau des L_T cytotoxiques $CD8^+$, des L_T auxiliaires $CD4^+$ et des L_T régulateurs. Il fixe également les mêmes ligands que CD28, CD80 et CD86. Cependant l'affinité de la liaison CTLA-4 – B7 est plus importante que CD28 – B7. De plus CTLA-4 est capable de recruter des phosphatases qui vont déphosphoryler la voie de signalisation TCR/CD28 (91).

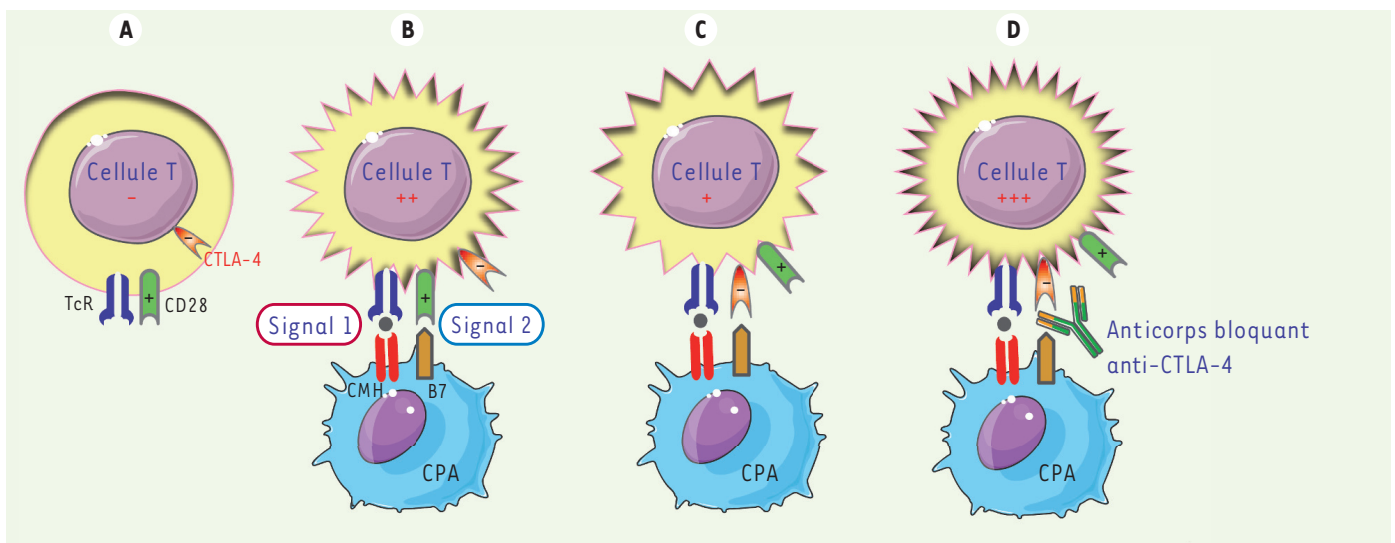


Figure 35 : Fonctions immunorégulatrices de CTLA-4

A : dans le L_T au repos, CTLA-4 est intracytoplasmique. En cas d'activation (de B à D) via le signal 1, CTLA-4 apparaît à la surface des L_T

B : Reconnaissance et fixation de l'antigène (présenté par le CMH) au TcR (signal 1) et intervention des molécules de co-stimulation. Le L_T ne peut pas encore donner une réponse immune.

C : fixation d'un ligand de la famille B7 à CTLA-4 (plus grande affinité que CD28) entraînant une inhibition de l'activation de l'état d'activation du L_T

D : neutralisation de CTLA-4 par un anticorps permettant d'accroître le signal 2 via CD28

Source : (92)

CTLA-4 est un modulateur précoce de la réponse lymphocytaire, en effet plus le signal 1 est important, plus l'exocytose des vésicules le contenant sera importante et plus sa quantité à la surface cellulaire sera importante. Donc plus la spécificité du TcR pour l'antigène est forte, plus le lymphocyte est inhibé. En réalité ce fonctionnement permet d'activer une plus grande diversité de lymphocytes.

Les inhibiteurs ciblant CTLA-4 ont été les premiers inhibiteurs de check-points mis au point.

III.2.2. PD-1/PD-L1

La deuxième génération de ces inhibiteurs ciblent PD-1 et un de ses ligand PD-L1. La voie du PD-1 (*programmed cell death protein 1*) est une autre voie inhibitrice du L_T qui se met en place plus tardivement que CTLA-4.

PD-1 fait également partie des récepteurs de la famille B7, il est exprimé à la surface des L_T , et joue un rôle d'inhibiteur en cas de liaison à un de ses ligands PD-L1 et PD-L2. Il existe cependant quelques différences importantes avec CTLA-4.

Premièrement PD1 est exprimé, en plus des L_T , sur les lymphocytes B (L_B) et sur les cellules myéloïdes. Deuxièmement, alors que les ligands de CTLA-4 ne sont présents que sur les cellules présentatrices d'antigènes, PD-L1 et PD-L2 sont exprimés par de nombreux types cellulaires, y compris des cellules non leucocytaires. L'interaction entre le L_T et PD1 se fait donc dans des organes périphériques et non dans les ganglions lymphatiques, expliquant de ce fait que son action soit plus tardive que CTLA-4 (77) (91).

CTLA-4 a donc un rôle dans l'activation précoce ou non du lymphocyte T naïf dans le ganglion, alors que PD1 agit au niveau de l'activation du L_T lors de sa phase effectrice au contact de la tumeur (89).

Suivant le type de cancer la présence ou non de PD-L1 à la surface de la cellule tumorale peut être un indice de bon ou de mauvais pronostic. En effet il peut être induit à sa surface sous l'action de différents évènements oncogéniques comme l'activation de voie pro-tumorale, ou la mutation d'un gène suppresseur de tumeur comme PTEN (*phosphatase and tensin homolog*) ... Dans le cas où un lien entre anomalies intrinsèques de la tumeur et présence de PD-L1 peut être établi, celui-ci a été associé à un mauvais pronostic.

Cependant PD-L1 peut aussi être régulé par de nombreuses cytokines, dont celles appartenant à la famille des interférons ($IFN\alpha$, $IFN\gamma$...). Il a été montré par le groupe de Pardoll, d'abord dans les mélanomes puis plus récemment dans des cancers ORL, que l'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales était essentiellement localisée dans des régions en contact direct avec les L_T produisant de l' $IFN\gamma$. La tumeur induit donc la présence de PD-L1 dans un but de protection vis-à-vis de l'immunité adaptative (figure 36). Il s'agit pour elle d'un mécanisme de défense. La présence de PD-L1 traduit donc la production d' $IFN\gamma$ ainsi que la présence de L_T au niveau de la tumeur, ce qui est associé dans ce cas à un bon pronostic (93).

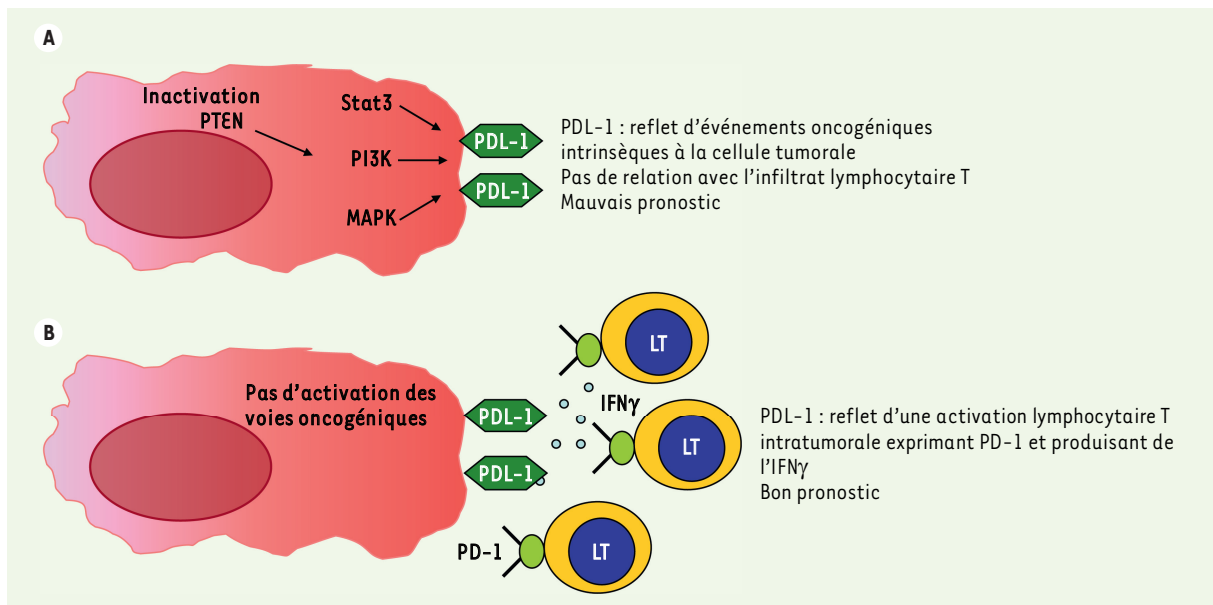


Figure 36 : Expression de PD-L1 à la surface tumorale : signification et pronostic clinique

A : l'expression de PD-L1 est secondaire à l'activation de voies oncogéniques et n'est pas le reflet de la présence de L_T → mauvais pronostic

B : l'expression de PD-L1 est induite par la présence et l'activation de L_T producteurs d'IFN γ (porteurs de PD-1) → bon pronostic

Source : (77)

Il existe encore beaucoup d'autres checkpoints immunologiques comme le montre la figure 37, mais pour le moment ils ne font pas encore l'objet de traitement, bien que certains soient en cours de développement.

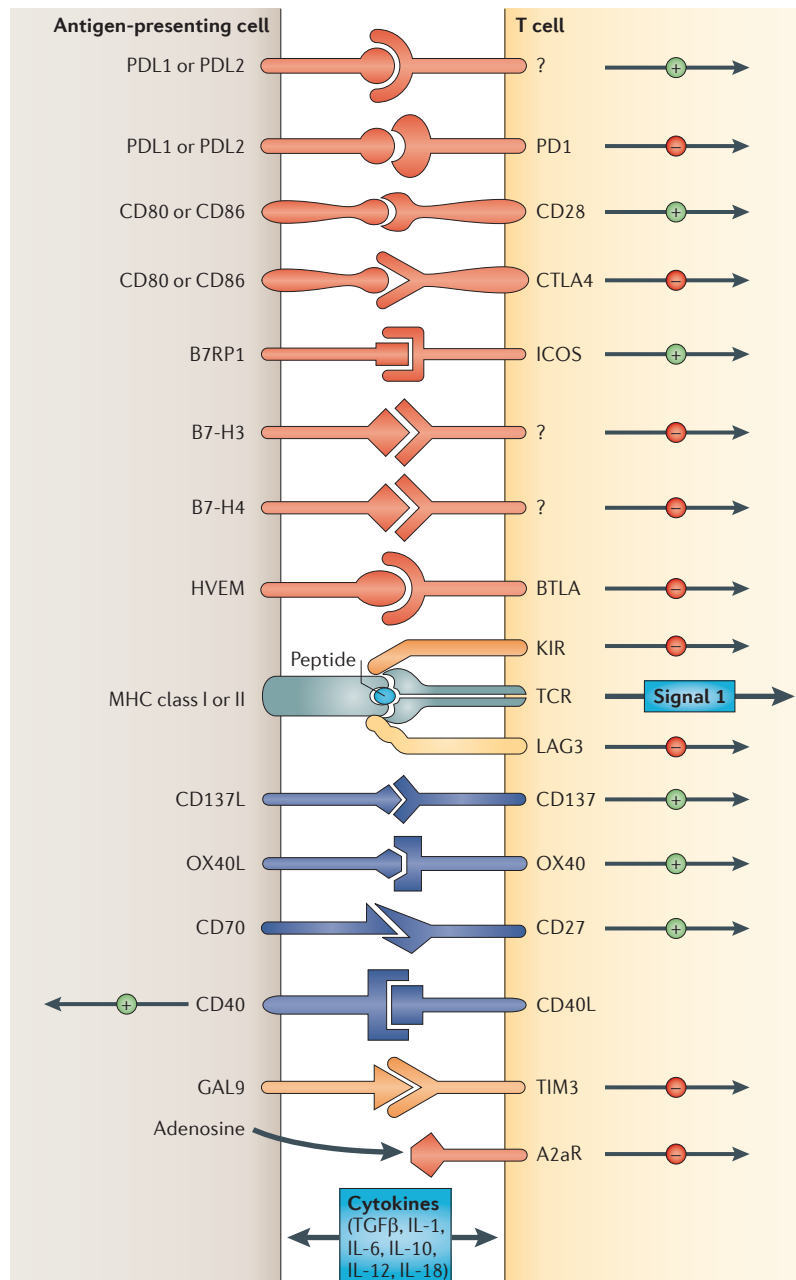


Figure 37 : Les Checkpoints immunitaires d'après Pardoll

Source : (90)

La figure 38 résume les checkpoints ciblés dans le traitement du mélanome métastatique.

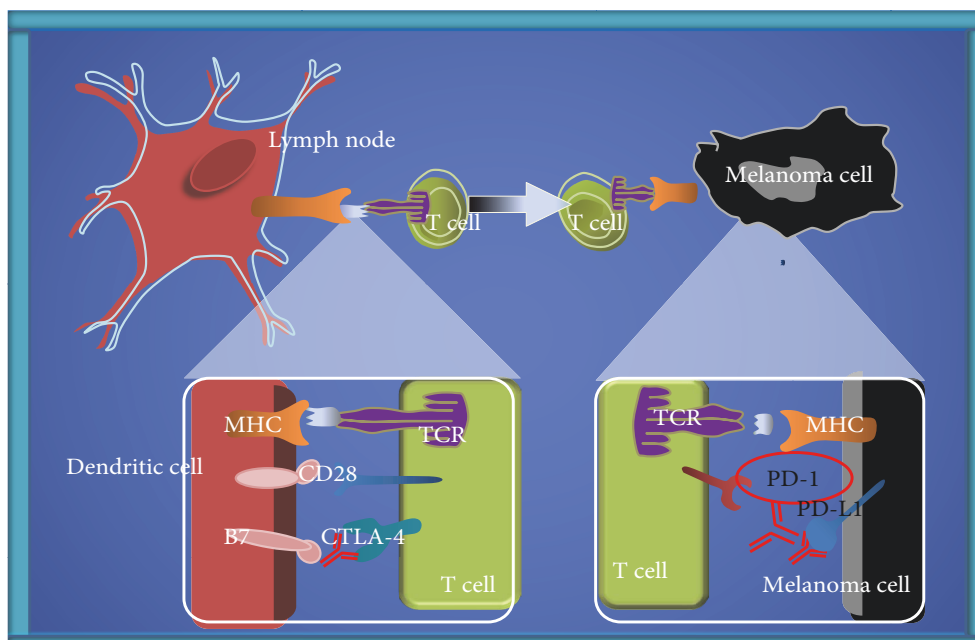


Figure 38 : Cibles des inhibiteurs de checkpoints immunologiques dans le mélanome métastatique

Source : (94)

III.2.3. Interférons alpha & Interleukine 2

Il s'agit des premiers traitements d'immunothérapie utilisés dans le traitement du mélanome. Ils ne seront que brièvement abordés au cours de ce travail car ils ne possèdent plus qu'une place très limitée au sein des recommandations actuelles. Ils ont été progressivement remplacés au profit de traitements plus performants et mieux supportés.

III.2.3.1. Interférons alpha

Dans le traitement du mélanome, il existe deux types d'interférons alpha : 2a (ROFERON-A[®]) et 2b (INTRONA[®]). Roferon-A[®] est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un mélanome de stade II (stade local) et sans maladie décelable après exérèse. IntronA[®] est quant à lui indiqué en tant que traitement adjuvant chez des patients ayant obtenu une rémission après exérèse chirurgicale, mais considérés comme à haut risque de rechute systémique (par exemple les patients ayant une atteinte primaire ou secondaire des ganglions lymphatiques).

L'utilisation de ces molécules en tant que traitement adjuvant est basée sur l'hypothèse que la présence de micrométastases peut être l'origine d'une rechute (95).

Les interférons exercent leur effet via plusieurs mécanismes d'action. Certains de ces mécanismes peuvent être considérés comme des effets immunomodulateurs indirects : augmentation du nombre de cellules infiltrant la tumeur, diminution du nombre de cellules T régulatrices en circulation, développement d'auto-anticorps, modifications de concentration de cytokines, et bien d'autres (96). Les modes d'actions sont très divers et ne sont pas encore tous connus. Des études plus approfondies pourraient permettre une meilleure compréhension et ainsi une meilleure utilisation de ces traitements. Les interférons pourraient ainsi être utilisés comme traitement néoadjuvant, au vu de leur profil d'action, chez des patients atteints de mélanome localement avancé et pour lesquels une chirurgie immédiate n'est pas possible.

Le Roferon-A® doit être instauré dans les 6 semaines suivant l'exérèse. Sa posologie est de 3MUI, 3 fois par semaine, en injection sous-cutanée. La durée de traitement est de 18 mois. En cas d'intolérance, la posologie devra être diminuée à 1,5MUI 3 fois par semaine (97).

En traitement d'induction, Intron® est utilisé à la posologie de 20 MUI/m²/jour, 5 jours sur 7 pendant 4 semaines. Il est administré par voie intraveineuse. En phase d'entretien, la posologie est diminuée à 10MUI/m², administré cette fois en sous-cutanée, 3 fois par semaine (soit environ 1 jour sur 2), pendant 48 semaines (98).

Malgré ces données que l'on peut trouver dans les RCP de ces produits, et malgré un grand nombre d'études de phase II et III, il n'existe à l'heure actuelle aucun consensus sur le schéma posologique optimal et sur la durée de traitement (99).

Un grand nombre d'études ont porté sur l'utilisation de ces molécules. Les résultats suggèrent généralement des bénéfices de survie sans récurrence et de survie globale. Cependant les questions sur le dosage, la durée de traitement et le problème d'effets secondaires ont petit à petit limité son utilisation. Ainsi dans un article publié en 2014, les auteurs concluent : « Le traitement adjuvant par interféron a apporté un bénéfice substantiel en termes de survie sans rechute dans presque tous les essais cliniques conduits. Elle fournissait également un avantage en termes de survie globale, bien que beaucoup plus petit. Il n'existe actuellement aucune preuve définitive concernant la dose optimale et la durée de traitement de cet agent, et des études récentes n'ont pas répondu à la question. Dans ce contexte, les doses faibles et intermédiaires présentent l'avantage d'une meilleure tolérance. » (100)

Il est également à noter qu'un autre type d'interféron a existé dans le traitement du mélanome : le peginterféron alpha-2b (VIRAFERONPEG®). Sa commercialisation a été suspendue à la fin de l'année 2015

III.2.3.2. Interleukine 2 – PROLEUKIN®

L'interleukine 2, tout comme les interférons, est une cytokine. Elle a pour fonction essentielle de promouvoir l'homéostasie et la fonction des cellules T régulatrices, qui permettent de limiter l'action des cellules effectrices (afin notamment de prévenir les réactions auto-immunes) (101).

En France, et plus généralement en Europe, le Proleukin® ne dispose pas d'AMM dans le traitement du mélanome. Il en possède une, dans cette indication, aux États-Unis. Il ne possède pas d'AMM à cause de sa forte toxicité. On peut trouver dans la littérature comme effets notables : hypotension, arythmie cardiaque, œdème pulmonaire, fièvre, syndrome de fuite capillaire etc ... (80). Son utilisation est ainsi limitée aux patients avec des fonctions cardiaques, rénales, pulmonaires, hépatiques et nerveuses normales et des comorbidités limitées (ganglions lymphatiques, métastase).

III.3. Anti CTLA-4 : ipilimumab – YERVOY®

Yervoy® constitue le premier traitement d'immunothérapie ayant obtenu une AMM dans le traitement du mélanome. Son AMM européen date du 13 juillet 2011.

Il s'agit d'un anticorps monoclonal recombinant entièrement humain de type IgG1 kappa, dirigé contre le récepteur CTLA-4. Il est produit à partir de culture cellulaire de mammifères (ovaires de hamsters chinois).

Il est indiqué dans le traitement des patients adultes et des adolescents de 12 ans et plus atteints de mélanome avancé, non résecable et métastatique. Il est également indiqué, dans

la même pathologie, en association au nivolumab ainsi qu'en première ligne, toujours en association au nivolumab, chez les patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable.

L'ipilimumab a permis une amélioration indéniable de la survie globale et ainsi une amélioration du bénéfice thérapeutique malgré le fait qu'un faible nombre de patients soit répondeurs (10 à 15%) et une toxicité importante (environ 25% d'EI de grade 3 et 4) (102).

III.3.1. Essais cliniques

Les premiers essais cliniques ont porté sur l'utilisation de l'ipilimumab seul. Le bénéfice en survie globale (SG) a été démontré dans une étude de phase 3, en double aveugle, nommée MDX010-20. L'ipilimumab a été utilisé à la dose recommandée de 3mg/kg chez des patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique ayant reçu un traitement antérieur. Plusieurs catégories de patients, comme des patients atteints de mélanome oculaire, d'hépatite B ou C, de métastases cérébrales actives etc ... n'ont pas été inclus dans cet essai. Cependant, le statut mutationnel BRAF n'était pas un critère d'exclusion. Les caractéristiques des patients étaient similaires lors de l'inclusion, notamment vis-à-vis du classement de leur pathologie (71 à 73% présentaient une maladie de grade M1c).

Durant cette étude, les patients ont été randomisés en 3 bras : 1 bras a reçu ipilimumab 3mg/kg en association avec un vaccin peptidique expérimental (gp100), un autre ipilimumab 3mg/kg en monothérapie et le dernier gp100 seul. Au total 676 patients ont été randomisés, respectivement 403, 137 et 136. Le vaccin peptidique gp100 est un traitement de contrôle expérimental.

Les patients ont reçu 4 doses d'ipilimumab au rythme d'une injection toutes les 3 semaines. Un traitement supplémentaire par ipilimumab était possible chez les patients dont la maladie progressait après avoir montré une réponse clinique initiale ou après stabilisation de la maladie. La majorité des patients ont reçu les 4 doses, 32 ont reçu un retraitement.

Le critère principal était la survie globale dans le bras ipilimumab + gp 100 versus gp100 seul. Les autres critères étaient secondaires. Les bras contenant de l'ipilimumab ont montré une amélioration statistiquement significative de la SG par rapport au bras gp100 (tableau 23).

	Ipilimumab 3mg/kg n = 137	gp100 n = 136
Survie médiane en mois (IC 95%)	10,0 mois (8,0 ; 13,8)	6,4 mois (5,5 ; 8,7)
Survie globale à 1 an en % (IC 95%)	45,6% (37,0 ; 54,1)	25,3% (18,1 ; 32,9)
Survie globale à 2 ans en % (IC 95%)	23,5% (16,0 ; 31,5)	13,7% (8,0 ; 20,0)

Tableau 23 : Survie globale durant l'étude MDX010-20

Source : (103) (104)

Une réduction de 19% du risque de progression a été observée dans le bras ipilimumab+gp100 par rapport au bras gp100 seul et une réduction de 36% du risque de progression avec ipilimumab seul par rapport à gp100 seul.

Le pourcentage le plus élevé de patients avec une réponse objective ou une maladie stable se situait dans le groupe traité par ipilimumab seul avec un taux de réponse global de 10,9% et un taux de contrôle de la maladie de 28,5% (104).

Le tableau suivant reprend les effets indésirables rapportés au cours de cette étude. La majeure partie de ces effets sont liés à l'immunité, ils sont survenus chez 60% des patients traités par ipilimumab contre 32% chez ceux traités par gp100.

Adverse Event	Ipilimumab plus gp100 (N=380)			Ipilimumab Alone (N=131)			gp100 Alone (N=132)		
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
Any event	374 (98.4)	147 (38.7)	26 (6.8)	127 (96.9)	49 (37.4)	11 (8.4)	128 (97.0)	54 (40.9)	8 (6.1)
Any drug-related event	338 (88.9)	62 (16.3)	4 (1.1)	105 (80.2)	25 (19.1)	5 (3.8)	104 (78.8)	15 (11.4)	0
Gastrointestinal disorders									
Diarrhea	146 (38.4)	16 (4.2)	1 (0.3)	43 (32.8)	7 (5.3)	0	26 (19.7)	1 (0.8)	0
Nausea	129 (33.9)	5 (1.3)	1 (0.3)	46 (35.1)	3 (2.3)	0	52 (39.4)	3 (2.3)	0
Constipation	81 (21.3)	3 (0.8)	0	27 (20.6)	3 (2.3)	0	34 (25.8)	1 (0.8)	0
Vomiting	75 (19.7)	6 (1.6)	1 (0.3)	31 (23.7)	3 (2.3)	0	29 (22.0)	3 (2.3)	0
Abdominal pain	67 (17.6)	6 (1.6)	0	20 (15.3)	2 (1.5)	0	22 (16.7)	6 (4.5)	1 (0.8)
Other									
Fatigue	137 (36.1)	19 (5.0)	0	55 (42.0)	9 (6.9)	0	41 (31.1)	4 (3.0)	0
Decreased appetite	88 (23.2)	5 (1.3)	1 (0.3)	35 (26.7)	2 (1.5)	0	29 (22.0)	3 (2.3)	1 (0.8)
Pyrexia	78 (20.5)	2 (0.5)	0	16 (12.2)	0	0	23 (17.4)	2 (1.5)	0
Headache	65 (17.1)	4 (1.1)	0	19 (14.5)	3 (2.3)	0	19 (14.4)	3 (2.3)	0
Cough	55 (14.5)	1 (0.3)	0	21 (16.0)	0	0	18 (13.6)	0	0
Dyspnea	46 (12.1)	12 (3.2)	2 (0.5)	19 (14.5)	4 (3.1)	1 (0.8)	25 (18.9)	6 (4.5)	0
Anemia	41 (10.8)	11 (2.9)	0	15 (11.5)	4 (3.1)	0	23 (17.4)	11 (8.3)	0
Any immune-related event	221 (58.2)	37 (9.7)	2 (0.5)	80 (61.1)	16 (12.2)	3 (2.3)	42 (31.8)	4 (3.0)	0
Dermatologic									
Pruritus	67 (17.6)	1 (0.3)	0	32 (24.4)	0	0	14 (10.6)	0	0
Rash	67 (17.6)	5 (1.3)	0	25 (19.1)	1 (0.8)	0	6 (4.5)	0	0
Vitiligo	14 (3.7)	0	0	3 (2.3)	0	0	1 (0.8)	0	0
Gastrointestinal									
Diarrhea	115 (30.3)	14 (3.7)	0	36 (27.5)	6 (4.6)	0	18 (13.6)	1 (0.8)	0
Colitis	20 (5.3)	11 (2.9)	1 (0.3)	10 (7.6)	7 (5.3)	0	1 (0.8)	0	0
Endocrine									
Hypothyroidism	6 (1.6)	1 (0.3)	0	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)	0	0
Hypopituitarism	3 (0.8)	2 (0.5)	0	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
Hypophysitis	2 (0.5)	2 (0.5)	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	0
Adrenal insufficiency	3 (0.8)	2 (0.5)	0	2 (1.5)	0	0	0	0	0
Increase in serum thyrotropin level	2 (0.5)	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Decrease in serum corticotropin level	0	0	0	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	0	0
Hepatic									
Increase in alanine aminotransferase	8 (2.1)	4 (1.1)	0	5 (3.8)	0	0	6 (4.5)	3 (2.3)	0
Increase in aspartate aminotransferase	4 (1.1)	1 (0.3)	0	1 (0.8)	0	0	2 (1.5)	0	0
Hepatitis	2 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Other	12 (3.2)	5 (1.3)	0	6 (4.6)	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (2.3)	1 (0.8)	0

Tableau 24 : Effets indésirables lors de l'étude MDX010-20

Ces évènements ont été rapportés chez au moins 15% des patients. Les patients ont pu avoir plus d'un évènement indésirable. 14 décès liés au médicament à l'étude sont survenus durant l'étude (2,2%) dont 8 dans le bras ipilimumab+gp100, 4 dans le ras ipilimumab et 2 dans celui du gp100 seul.

7 de ces 14 décès sont liés à un EI immunologique.

Source : (104)

L'article publié dans *The New England Journal of Medicine* conclu : "cet essai contrôlé et randomisé a montré une amélioration significative de la survie globale des patients atteints de mélanome métastatique. Chez certains patients, les effets indésirables peuvent être fatals et limiter le traitement. La réinduction par ipilimumab au moment de la progression de la maladie peut entraîner un bénéfice clinique supplémentaire. Globalement, nos résultats suggèrent que le potentialisateur des lymphocytes T, ipilimumab, pourrait être utile en tant que traitement pour les patients atteints de mélanome métastatique dont la maladie a progressé alors qu'ils recevaient un ou plusieurs traitements antérieurs » (80).

Une autre étude, publiée à la suite de la précédente, a confirmé le bénéfice de l'utilisation de l'ipilimumab. Dans cette étude, nommée CA 184-024, l'ipilimumab était utilisé en association à la dacarbazine versus dacarbazine + placebo. La survie globale était significativement plus longue dans le bras avec l'ipilimumab comme le montre le tableau suivant :

	Ipilimumab 10mg/kg + dacarbazine 850mg/m² de surface corporelle n = 250	dacarbazine 850mg/m² de surface corporelle + placebo n = 252
Survie globale en mois (IC 95%)	11,2 mois (9,4 ; 13,6)	9,1 mois (7,8 ; 10,5)
Survie globale à 1 an en %	47,3%	36,3%
Survie globale à 2 ans en %	28,5%	17,9%
Survie globale à 3 ans en %	20,8%	12,2%

Tableau 25 : Survie globale durant l'étude CA 184-024

Source : (105)

Comme dans la précédente étude, l'ipilimumab induit une plus grande survenue d'effets indésirables. En effet des EI de grade 3 ou 4 sont survenus chez 56,3% des patients du bras ipilimumab + dacarbazine, alors que seulement 27,5% des patients de l'autre ont déclaré ces EI. Les types d'EI concordent avec ceux observés dans les précédentes études notamment la MDX 010-20 (81).

La différence majeure avec la précédente étude et le dosage de l'ipilimumab, puisqu'il est ici utilisé à la dose de 10mg/kg, ce qui ne correspond pas au dosage retenu lors de l'AMM (3mg/kg).

En 2015 a été publié la plus grosse étude portant sur la survie globale de patients sous ipilimumab. L'analyse regroupait les données relatives à la survie globale de 1861 patients issus de 10 études prospectives et de 2 rétrospectives (dont les études MDX 010-20 et CA 184-024). Dans un deuxième temps, une analyse secondaire de la SG a été effectuée avec 2985 patients supplémentaires, issus d'un programme d'accès élargi, portant le nombre total à 4846 patients.

L'analyse primaire des 1861 patients a montré une SG de 11,4 mois (IC à 95%, 10,7 à 12,1 mois) avec un taux de survie à 3 ans estimé à 22% (IC 95%, 20%-24%).

La courbe de survie globale a montré qu'un plateau se mettait en place vers la troisième année et pouvait se prolonger jusqu'à une dizaine d'années chez certains patients.

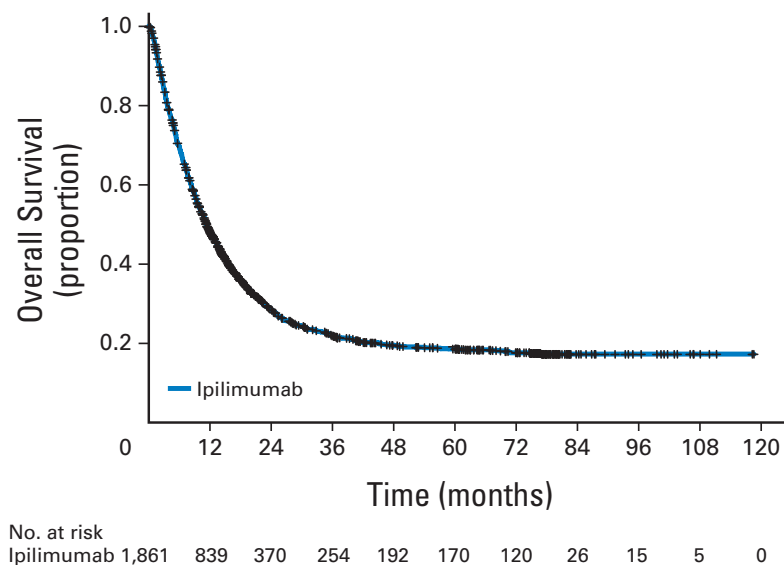


Figure 39 : Analyse primaire de survie globale groupée des 12 études

Source : (106)

Dans l'analyse secondaire la médiane de SG était de 9,5 mois (IC 95%, 9,0-10,0 mois) avec un taux de survie à 3 ans de 21% (IC 95%, 20%-22%), avec, toujours, un plateau débutant vers la 3ème année.

Ce plateau est indépendant du traitement antérieur et de la dose d'ipilimumab reçue. « Ces données s'ajoutent aux preuves étayant la durabilité de la survie à long terme chez les patients atteints de mélanome à un stade avancé traités par ipilimumab » (83).

En 2016 a été publiée une nouvelle étude comparant ipilimumab à un placebo chez des patients ayant subi une résection totale de leur mélanome de stade III. 475 patients ont reçu ipilimumab à la dose de 10mg/kg et 476 un placebo, toutes les 3 semaines pour 4 doses, puis tous les 3 mois pour une durée maximale de 3 ans.

Une nouvelle fois les résultats sont probants. En effet, avec un suivi médian de 5,3 ans, le taux de survie sans récurrence atteint 40,8% dans le bras ipilimumab versus 30,3% dans le groupe placebo. Le taux de survie globale à 5 ans était respectivement de 65,4% contre 54,4%. L'ipilimumab a également permis de diminuer le risque de métastases à distance comme l'indique le taux de survie sans métastase à distance à 5 ans : 48,3% versus 38,9%.

Cet essai souligne également une nouvelle fois la forte proportion d'effets indésirables survenant avec ce traitement : 54,1% d'EI dans le groupe ipilimumab (dont 41,6% d'EI liés au système immunitaire) contre 26,2%.

Employé ici comme adjuvant dans le traitement du mélanome de stade III, l'ipilimumab a permis d'obtenir un taux de survie globale, sans récurrence et sans métastase à distance plus élevé que le placebo (107).

III.3.2. Posologie & Mode d'administration

Yervoy® est réservé à un usage hospitalier dont la prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en oncologie. Tout comme pour les thérapies ciblées, le statut mutationnel de BRAF devra être contrôlé afin de s'assurer qu'il n'y ait aucune mutation (à l'inverse des thérapies ciblées).

Le traitement se fait sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée de 90 minutes, à la dose de 3mg/kg. Il peut être utilisé sans dilution ou dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9mg/ml ou de glucose à 50mg/ml à des concentrations de 1mg/ml à 4mg/ml.

Le traitement d'induction consiste en une perfusion toutes les trois semaines pour un total de 4 doses. L'évaluation de la réponse tumorale ne s'effectue qu'à la fin du traitement d'induction, Ainsi, excepté en cas d'intolérance, les patients devront recevoir l'intégralité des doses sans tenir compte de l'apparition de nouvelles lésions ou de l'évolution des lésions existantes.

Les fonctions hépatiques et thyroïdiennes doivent être évaluées avant l'instauration du traitement. De plus tout signe évocateur d'effets indésirables immunologiques comme des colites doivent faire l'objet d'une surveillance particulière pendant le traitement.

III.4. Les anti-PD1 : nivolumab – OPDIVO® & pembrolizumab – KEYTRUDA®

Les anti-PD1 constitue la nouvelle arme immunologique chez les patients atteints de mélanome métastatique. Ils sont apparus quelques années après l'ipilimumab, avec des résultats extrêmement prometteurs. Ils ont obtenu leur AMM au cours de l'année 2015 et se sont aussi tôt positionnés en première ligne du traitement.

III.4.1. Nivolumab

Le nivolumab est un anticorps monoclonal anti-PD1 humain, de type IgG4. Il a obtenu son AMM le 19 Juin 2015 (dans le cadre du mélanome), avant d'obtenir plusieurs extensions d'indications par la suite.

Il est indiqué en monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans le traitement de patients atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) ainsi qu'en monothérapie dans le traitement adjuvant de patients atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète. Il possède également des indications dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules avancé ou métastatique, du carcinome à cellules rénales, du lymphome de Hodgkin classique, du cancer épidermoïde de la tête et du cou et du carcinome urothélial.

III.4.1.1. Essais cliniques

Treize essais cliniques, dont 9 études pivots, ont supporté l'obtention de son AMM, dans différentes indications, et sont décrits dans le résumé des caractéristiques produit (RCP).

Les premiers résultats sur cette molécule ont été obtenus durant une étude phase I en 2010. L'étude a porté sur 39 patients atteints de diverses pathologies dont un mélanome avancé. Ils ont été répartis en quatre cohortes recevant une perfusion unique, à divers dosages de

nivolumab (de 0,3mg/kg à 10 mg/kg). Les patients présentant une amélioration clinique étaient éligibles pour recevoir un traitement répété.

L'anticorps a été bien toléré, un seul EI grave a été observé (une colite inflammatoire). Une réponse complète a été observé chez un patient atteint de mélanome ainsi que deux réponses partielles. Deux autres patients ont présenté une réduction significative des lésions tumorales mais ne répondaient pas aux critères de réponse partielle. Les résultats concluant de cette première étude ont permis la mise en place d'autres essais. (108)

La première étude de phase III (CheckMate 037) a comparé l'utilisation du nivolumab versus chimiothérapie chez des patients traités par ipilimumab ou ipilimumab + inhibiteur de BRAF, mais devenus réfractaires. Les résultats ont été concluants puisque des réponses objectives ont été rapportées chez 38 des 120 premiers patients du bras nivolumab (soit 31,7% , IC95%, 23,5-40,8%) contre 5 des 47 patients du groupe chimiothérapie (soit 10,6%, IC 95%, 3,55-23,1%) (109). Le nombre d'effets indésirables étaient également plus faibles dans le bras nivolumab.

Une deuxième étude de phase III (CheckMate 066) a testé l'utilisation de nivolumab chez des patients atteints de mélanome avancé et n'ayant jamais été traité auparavant. Pour cela 418 patients ont été randomisés en deux bras : un premier a reçu du nivolumab (à 3mg/kg toutes les 2 semaines) + un placebo de dacarbazine (toutes les 3 semaines) versus dacarbazine (1000mg/m² de surface corporelle toutes les 3 semaines) + un placebo de nivolumab (toutes les 2 semaines). Le critère d'évaluation principal était la survie globale.

	Nivolumab n = 210	Dacarbazine n = 208
Survie globale médiane en mois (IC 95%)	Non atteint	10,8 mois (9,3 ; 12,1)
Survie globale à 1 an en % (IC 95%)	72,9% (65,5 ; 78,9)	42,1% (33,0 ; 50,9)
Survie sans progression médiane en mois (IC 95%)	5,1 mois (3,5 ; 10,8)	2,2 mois (2,1 ; 2,4)
Taux de réponse objective en % (IC 95%)	40,0% (33,3 ; 47,0)	13,9% (9,5 ; 19,4)

Tableau 26 : Principaux résultats observés durant l'étude CheckMate 066

Source : (110)

Le taux d'EI de grade 3 et 4 survenus lors de cette étude était de 11,7% dans le bras nivolumab contre 17,6% dans le bras dacarbazine. Le tableau 27 montre la répartition de ces EI :

Event	Nivolumab (N=206)		Dacarbazine (N=205)	
	Any Grade	Grade 3 or 4 <i>no. of patients with event (%)</i>	Any Grade	Grade 3 or 4
Any adverse event	192 (93.2)	70 (34.0)	194 (94.6)	78 (38.0)
Treatment-related adverse event†	153 (74.3)	24 (11.7)	155 (75.6)	36 (17.6)
Fatigue	41 (19.9)	0	30 (14.6)	2 (1.0)
Pruritus	35 (17.0)	1 (0.5)	11 (5.4)	0
Nausea	34 (16.5)	0	85 (41.5)	0
Diarrhea	33 (16.0)	2 (1.0)	32 (15.6)	1 (0.5)
Rash	31 (15.0)	1 (0.5)	6 (2.9)	0
Vitiligo	22 (10.7)	0	1 (0.5)	0
Constipation	22 (10.7)	0	25 (12.2)	0
Asthenia	21 (10.2)	0	25 (12.2)	1 (0.5)
Vomiting	13 (6.3)	1 (0.5)	43 (21.0)	1 (0.5)
Neutropenia	0	0	23 (11.2)	9 (4.4)
Thrombocytopenia	0	0	21 (10.2)	10 (4.9)
Adverse event leading to discontinuation of treatment	14 (6.8)	12 (5.8)	24 (11.7)	19 (9.3)
Serious adverse event				
Any event	64 (31.1)	43 (20.9)	78 (38.0)	54 (26.3)
Treatment-related event	19 (9.2)	12 (5.8)	18 (8.8)	12 (5.9)

Tableau 27 : Effets indésirables constatés lors de l'étude CheckMate 066

Les effets indésirables, liés au traitement, énumérés ici, ont été rapportés chez au moins 10% des patients des deux groupes d'étude.

Source : (86)

Le nivolumab a donc été associé dans cette étude à une amélioration significative de la survie sans progression et de la survie globale, en comparaison à la dacarbazine, chez des patients présentant un mélanome avancé non traités auparavant et sans mutation BRAF.

A la fin de l'année 2018, sont parues les données de suivi de l'étude CheckMate 066 à 3 ans. Le tableau 28 présente les principaux résultats :

	Nivolumab n = 210	Dacarbazine n = 208
Réponse objective (%)	90 (42,9%)	30 (14,4%)
[IC 95%]	[36,1 – 49,8]	[9,9 – 19,0]
Réponse complète (%)	40 (19,0%)	3 (1,4%)

Réponse partielles (%)	50 (23,8%)	27 (13,0%)
Taux de survie globale à 3 ans [IC 95%]	51,2% [44,1 – 57,9]	21,6% [16,1 - 27,6]
Survie globale médiane à 3 ans [IC 95%]	37,5 mois [25,5 – non atteint]	11,2 mois [9,6 – 13,0]

Tableau 28 : Principaux résultats à 3 ans de l'étude CheckMate 066

Source : (111)

Cette étude a mis en avant, par rapport à l'étude initiale, une augmentation au fil des années du nombre de réponse complète sous nivolumab : 16 (7,6%) à 1 an, 22 (11,0%) à 2 ans, 40 (19,0%) à 3 ans (110).

Des EI de grade 3 ou 4 sont survenus, après 3 ans de suivi, chez 15,0% des patients du bras nivolumab contre 17,6% dans celui dacarbazine (111).

D'autres études ont vu le jour notamment pour tester l'association nivolumab + ipilimumab. Elles seront détaillées dans une partie spécifique.

Au total, sept des neuf études pivots avaient pour critère principale la survie globale (soit 78%), dont 6 sur 7 (86%) pour lesquelles le résultat était statistiquement significatif. La seule étude ne présentant pas une amélioration de la SG (CheckMate 037), a cependant montré une nette amélioration du taux de réponse objective (co-critère de l'étude) (112).

III.4.1.2. Posologie & Mode d'administration

Opdivo[®] est un médicament réservé à l'usage hospitalier dont la prescription est réservée aux médecins spécialisés en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang.

Utilisé en monothérapie dans le traitement du mélanome avancé, la posologie recommandée est soit de 240mg de nivolumab, en perfusion intraveineuse, toutes les 2 semaines pendant 30 minutes, soit de 480mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes. Dans la plupart des essais menés, la dose utilisée était de 3mg/kg (comme dans CheckMate 037 et 066). Cependant sur la base d'un modèle de relations dose/réponse de l'efficacité et de la tolérance, il n'a pas pu être démontré une différence significative en termes d'efficacité et de tolérance entre la posologie à 240mg toutes les 2 semaines et celle à 3mg/kg toutes les 2 semaines. Il en est de même pour la posologie à 480mg toutes les 4 semaines et celle à 3mg/kg toutes les 2 semaines.

Dans le cadre de son utilisation en tant que traitement adjuvant du mélanome, Opdivo[®] sera utilisé à la même posologie.

Il ne doit pas être administré en IV direct, ni en bolus. La dose totale peut être administrée sans dilution à la concentration de 10 mg/ml, ou peut être diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9mg/ml (0,9%) ou de glucose à 50mg/ml (5%).

III.4.2. Pembrolizumab

Le pembrolizumab est également un anticorps monoclonal humain de type IgG4. Il a obtenu son AMM le 17 Juillet 2015 (pour le traitement du mélanome avancé) avant d'obtenir dans les années suivantes plusieurs extensions d'indications.

Il est indiqué uniquement, à l'heure actuelle, en monothérapie dans le traitement du mélanome avancé ainsi qu'en traitement adjuvant des patients atteints de mélanome de stade III, avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète. Il possède également plusieurs autres indications comme le traitement de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules métastatique (ou il peut être associé à une chimiothérapie), du lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire etc ...

Son indication en tant que traitement adjuvant est très récente puisque l'avis rendu par l'HAS date du 26 Juin 2019.

III.4.2.1. Essais cliniques

Une première étude de phase I (Keynote 001) a été conduite sur 135 patients. Cette première étude a par la suite été étendue à un plus grand nombre. Le pembrolizumab (ancienne dénomination du pembrolizumab) a été administré à deux groupes de patients à deux posologies différentes : un premier groupe a reçu 10mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines et le 2^{ème}, 2mg/kg toutes les 3 semaines. Le taux de réponse confirmé dans toutes les cohortes de doses était de 38% (IC 95%, 25-44%). Le meilleur taux était dans la cohorte recevant 10mg/kg, avec une réponse observée à 52% (IC 95%, 38-66%). Le taux de réponse n'a pas significativement différencié entre les patients ayant reçu un traitement antérieur par ipilimumab et ceux n'ayant rien reçu (taux de réponse confirmé 38% (IC 95%, 23-55) et 37% (IC 95%, 26-49)). La survie sans progression médiane parmi les 135 patients était supérieure à 7 mois au moment de l'analyse. La majorité des EI qui sont survenus étaient de faible grade, avec essentiellement de la fatigue, des éruptions cutanées, de la diarrhée et un prurit (113).

Une cohorte d'expansion de Keynote 001 a été réalisée, dans laquelle le pembrolizumab a été injecté à un total de 173 patients selon deux schémas. Le premier groupe (n=89) a reçu 2mg/kg toutes les 3 semaines, et le 2^{ème} (n=84) a reçu 10mg/kg toutes les 3 semaines. Le but de cette nouvelle cohorte était de comparer l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab à ces deux posologies, chez des patients atteints de mélanome avancé et réfractaire à l'ipilimumab. Le taux de réponse globale a été similaire dans les deux bras, ainsi que le taux d'effets indésirables (le traitement est relativement bien toléré). Au final les résultats suggèrent que les deux posologies pourraient constituer un traitement efficace (114).

Une dernière analyse, publiée en février 2019, rapporte les résultats à 5 ans des patients ayant participé à Keynote 001 (tableau 29). Au total 655 patients ont participé à Keynote 001, le suivi médian était de 55mois.

	Ensemble des patients n = 655	Patients naïfs de traitement n = 151
Survie globale en % (IC 95%)	34%	41%
Médiane de survie globale en mois (IC 95%)	23,8 mois (20,2 ; 30,4)	38,6 mois (27,2 ; non atteint)
Survie sans progression en % (IC 95%)	21%	29%
Médiane de survie sans progression en mois (IC 95%)	8,3 mois (5,8 ; 11,1)	16,9 mois (9,3 ; 35,5)
Durée médiane de réponse	Non atteinte	
Taux de réponse globale en % (IC 95%)	41% (37 ; 45)	52% (43 ; 60)
Taux de contrôle de la maladie en % (IC 95%)	65% (61 ; 68)	72% (64 ; 79)

Tableau 29 : Résultats de survie à 5 ans des patients atteints de mélanome avancé traités par pembrolizumab dans l'étude Keynote 001

Source : (115)

Des EI liés au traitement sont survenus chez 86% des patients. 17% ont eu des EI de grade 3-4, et 10% ont dû arrêter le traitement en raison d'un EI lié à ce dernier (90). Cette analyse confirme l'activité antitumorale durable et l'innocuité du pembrolizumab chez les patients atteints de mélanome avancé, traités antérieurement ou non. En tant que traitement de deuxième intention, le pembrolizumab fournit une activité antitumorale supplémentaire.

Les phases 2 et 3 (Keynote 002 et 006) publiés par la suite sont venus confirmer ces premiers résultats.

Le but de Keynote 002, essai de phase 2, est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de deux doses de pembrolizumab versus chimiothérapie chez des patients présentant un mélanome réfractaire à l'ipilimumab (tableau 30). Certains patients étaient mutés BRAF 600, et étaient en échec de leur thérapie ciblée ou parfois des deux traitements. Les patients, une fois randomisés selon divers critères, pouvaient recevoir pembrolizumab à 2mg/kg toutes les 3 semaines (n=180), à 10mg/kg toutes les 3 semaines (n=181) ou une chimiothérapie au choix de l'investigateur (n=179). Les patients étaient traités jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Les critères principaux de l'étude étaient la survie sans progression et la survie globale.

	Pembrolizumab à 2mg/kg/ toutes les 3 semaines n = 180	Pembrolizumab à 10mg/kg/ toutes les 3 semaines n = 181	Chimiothérapie n = 179
Survie sans progression			
Nombre de patients avec évènements (%)	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
Hazard ratio (IC 95%)	0,58 (0,46 ; 0,73)	0,47 (0,37 ; 0,60)	
Médiane en mois (IC 95%)	2,9 (2,8 ; 3,8)	3,0 (2,8 ; 5,2)	2,8 (2,6 ; 3,8)
Survie globale			
Nombre de patients avec évènements (%)	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Hazard ratio (IC 95%)	0,86 (0,67 ; 1,10)	0,74 (0,57 ; 0,96)	
Médiane en mois (IC 95%)	13,4 (11,0 ; 16,4)	14,7 (11,3 ; 19,5)	11,0 (8,9 ; 13,8)
Critères secondaires			
Taux de réponse globale (IC 95%)	22% (16 ; 29)	28% (21 ; 35)	5% (2 ; 9)
Médiane en mois de la durée de réponse	22,8 (1,4 ; 25,3)	Non atteinte	6,8 (2,8 ; 11,3)

Tableau 30 : Résultats d'efficacité dans l'étude Keynote 002

Source : (116)(117)

Certains patients ayant une bonne réponse à la chimiothérapie pouvaient subir un cross-over vers le traitement par pembrolizumab (au total 55%). Lors de l'analyse finale de la survie globale, cette dernière n'a pas été ajustée pour les effets confondants potentiels du cross-over d'où l'absence de différences significative en termes de SG.

L'étude Keynote 006, est une étude de phase III randomisée dans laquelle le pembrolizumab est comparé à l'ipilimumab chez des patients atteints de mélanome avancé et naïfs de ces traitements. 834 patients ont été enrôlés dans cet essai et randomisés de la façon suivante : une injection de pembrolizumab à 10mg/kg toutes les 2 semaines (n=279), une injection à 10mg/kg toutes les 3 semaines (n=277) et une d'ipilimumab à 3mg/kg toutes les 3 semaines (n=278). Le suivi médian était de 22,9 mois, et au total 383 patients sont décédés au cours de l'essai. Au moment de l'analyse, la survie globale médiane n'avait pas été atteinte dans les 2 groupes recevant le pembrolizumab, et elle était de 16,0 mois dans le bras ipilimumab. Le taux de survie globale à 24 mois était de 55% dans le groupe 2 semaines, 55% dans le groupe 3 semaines et 43% dans le groupe ipilimumab (118).

En juillet 2019 ont été publiés de nouveaux résultats pour cette étude après un suivi de 5 ans. Après un suivi médian de 57,7 mois chez les patients survivants, la survie globale médiane était de 32,7 mois (IC 95%, 24,5 - 41,6) dans les deux groupes pembrolizumab et de 15,9 mois (IC 95%, 13,3 - 22,0) dans le groupe ipilimumab. La survie sans progression médiane était de 8,4 mois (IC 95%, 6,6 - 11,3) dans les deux groupes pembrolizumab et de 3,4 mois (IC 95%, 2,9 - 4,2) dans celui d'ipilimumab.

Des EI de grade 3-4 sont survenus chez 17% (96 sur 556 patients) des patients ayant reçu pembrolizumab et chez 20% (50 sur 256) de ceux ayant reçu ipilimumab. Les manifestations les plus courantes étaient : colite (2% vs 6%), diarrhée (2% vs 3%) et fatigue (<1% vs 1%). Des EI graves liés au traitement sont survenus chez 14% des groupes combinés de pembrolizumab (1 patient est décédé d'une septicémie liée au traitement) versus 18% dans le groupe ipilimumab (119).

En conclusion, nous pouvons donc voir que le pembrolizumab constitue un traitement efficace dans le mélanome avancé, avec assez peu d'EI de grade 3 et 4. De plus des réponses durables ont été retrouvées chez une majeure partie des patients, y compris après l'arrêt de l'immunothérapie.

III.4.2.2. Posologie & Mode d'administration

Comme pour les autres traitements d'immunothérapie, Keytruda® est réservé à un usage hospitalier et sa prescription doit être réalisée par un médecin spécialisé en oncologie ou en hématologie, ou un médecin ayant des compétences en cancérologie ou en hématologie.

En monothérapie, la dose recommandée est soit de 200mg toutes les 3 semaines, soit de 400mg toutes les 6 semaines, administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes. Il ne doit pas être administré en injection rapide ou en bolus. La posologie est identique dans le cadre d'un traitement adjuvant.

III.5. Association anti-CTLA4 & anti-PD1

III.5.1. Essais cliniques

L'étude pivot CheckMate 067 (CA 209067) a cherché à comparer l'efficacité et la tolérance de l'association nivolumab+ipilimumab vis-à-vis du nivolumab seul ou de l'ipilimumab seul. Ainsi 945 patients ont été randomisés de la façon suivante :

- 314 patients ont reçu 1mg/kg de nivolumab + ipilimumab 3mg/kg toutes les 3 semaines pour 4 doses, suivi de nivolumab 3mg/kg toutes les 2 semaines
- 316 patients ont reçu nivolumab 3mg/kg + placebo toutes les 2 semaines

- 315 patients ont reçu ipilimumab 3mg/kg toutes les 3 semaines + placebo pour un total de 4 doses.

Avec un recul minimum de 48 mois, la survie globale médiane n'a pas été atteinte dans le groupe nivolumab + ipilimumab (IC 95%, 38,2 ; non atteint). Elle était de 36,9 mois (IC 95%, 28,3 - non atteint) dans le groupe nivolumab et 19,9 mois (IC 95%, 16,9 - 24,6) dans le groupe ipilimumab.

La survie sans progression médiane était de 11,5 mois dans le groupe d'association (IC 95%, 8,7 - 19,3), 6,9 mois (IC 95%, 5,1 - 10,2) dans le groupe nivolumab, 2,9 mois (IC 95%, 2,8 - 3,2) dans le groupe ipilimumab.

A la vue des résultats concernant les EI, il semble que l'association entraîne une plus grande proportion d'EI de grade 3 et 4. En effet, les résultats à 4 ans indiquent que 59% des patients du groupe d'association ont subi des EI de grade 3 ou 4, alors que seulement 22% dans le groupe nivolumab, et 28% dans celui d'ipilimumab en ont déclaré. Dans les 2 premiers groupes l'effet le plus souvent rapporté est la diarrhée avec respectivement 9% et 3% de déclaration. Dans le groupe ipilimumab, 7% ont rapporté un problème de colite.

Au total 4 décès ont été associés au traitement, 2 dans le bras d'association, 1 dans le groupe nivolumab et 1 dans celui d'ipilimumab.

L'article conclut : « les résultats de cette analyse au cours des quatre années de suivi montrent qu'un avantage durable de survie peut être obtenu en première ligne avec nivolumab plus ipilimumab ou avec le nivolumab seul chez des patients atteints de mélanome avancé ».(120)

Une deuxième étude, publiée en 2015, a comparé l'association ipilimumab + nivolumab versus ipilimumab seul chez des patients adultes BRAF mutés ou non en première ligne de traitement atteints de mélanome avancé. 142 patients ont été randomisés de la façon suivante :

- 95 ont reçu nivolumab 1mg/kg associé à de l'ipilimumab 3mg/kg toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses, suivi de nivolumab 3mg/kg toutes les 2 semaines
- 47 ont reçu un placebo de nivolumab associé à de l'ipilimumab à 3mg/kg toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses, suivi d'un placebo toutes les 2 semaines.

Dans le sous-groupe de patients BRAF non mutés (n=109, 76,8%), le taux de réponse objective (critère principal) était de 61% dans le groupe recevant l'association (44 sur 72 patients) contre 11% dans le deuxième groupe (4 sur 37 patients). La médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte dans le groupe d'association, et elle était de 4,4 mois dans l'autre bras.

Une nouvelle fois cette étude a mis en avant la fréquence supérieure d'EI de grade 3 ou 4 retrouvés chez 54% des patients du groupe d'association contre 24% dans le second. (121)

III.5.2. Posologie & Mode d'administration

A la suite de ces essais cliniques Opdivo® a reçu en mai 2017 une extension d'indication « en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique). Cette extension d'indication a été également délivré à Yervoy® en Juillet 2018.

Cependant il est important de noter que dans le cadre de cette association, le SMR a été jugé « important uniquement en 1ere ligne chez les patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est BRAF

non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active ». Le SMR est considéré insuffisant dans les autres cas. L'ASMR attribuée est de niveau V, car bien que l'étude CheckMate 067 est démontrée un gain d'efficacité vis-à-vis d'une monothérapie à l'ipilimumab, elle a également mis en avant le risque accru de toxicité. En effet environ un patient sur deux traités par l'association a du arrêter le traitement pour évènements indésirables (43,1% dans l'étude pivot et 55,3% dans l'étude CA 209069).

Sa place dans la stratégie thérapeutique est de première ligne mais ne peut être proposée que dans le cadre d'une RCP, à une population sélectionnée atteinte d'un mélanome avancé (patient ECOG 0 ou 1, BRAF non muté, sans métastase cérébrale). (122)

Dans le cadre de cette association, les 2 molécules seront administrées de la façon suivante :

- 1mg/kg de nivolumab en perfusion intraveineuse de 60 min toutes les 3 semaines, en association pour les 4 premières doses à 3mg/kg d'ipilimumab en perfusion intraveineuse de 90 min.
- La seconde phase consiste à injecter 3mg/kg de nivolumab en perfusion IV de 60 min, toutes les 2 semaines.

III.6. Bilan sur la prise en charge des mélanomes de stade III et IV inopérables

Le 30 Septembre dernier, l'ESMO (European Society for Medical Oncology) a publié ses dernières recommandations sur la prise en charge du mélanome. Il rappelle que la recherche de mutation BRAF est obligatoire à partir d'un mélanome de stade III ou IV ou dans le cas d'un stade IIC réséqué à haut risque. La recherche n'est donc pas obligatoire pour les stades I, IIA et IIB.

EN L'ABSENCE DE MUTATION BRAF V600

- **1^{ère} ligne : anticorps anti-PD1.** Pas d'argument dans la littérature pour privilégier l'une ou l'autre molécule
- L'association nivolumab et ipilimumab a montré un meilleur taux de réponse et une amélioration de la survie globale vis-à-vis de l'ipilimumab en monothérapie. Cependant, en cas d'association la toxicité est majorée → choix du patient ++

La double immunothérapie sera proposée aux patients ne présentant pas de métastases cérébrales, de co-morbidités notables et pouvant être acteurs de sa pathologie.

- Au vu des données actuelles, le bénéfice de l'association semble être plus important chez les patients ayant un statut PD-L1 négatif.
- 2^{ème} ligne : ipilimumab
- 3^{ème} ligne : chimiothérapie ou soins de support fonction de l'état clinique du patient, de son taux de LDH, de son indice de performance et du nombre de sites métastatiques → RCP

EN PRESENCE D'UNE MUTATION BRAF V600

- **1^{ère} ligne : association anti-BRAF + anti-MEK.** Pas d'argument dans la littérature pour privilégier une association plutôt qu'une autre.

L'utilisation d'un anti-BRAF seul n'est pas recommandé sauf en cas de contre-indication formelle (notamment cardiaque ou ophtalmique) → RCP

- 1^{ère} ligne : anti-PD1 en cas de maladie à évolution lente → RCP

L'association ipilimumab-nivolumab n'est pas recommandée en 1^{ère} ligne à cause de la toxicité augmentée

- 2^{ème} ligne : anti-PD1 si 1^{ère} ligne = anti-BRAF + anti-MEK

anti-BRAF + anti-MEK si 1^{ère} ligne = anti-PD1

- 3^{ème} ligne : ipilimumab / chimiothérapie et/ou soins de support fonction de l'état clinique du patient, de son taux de LDH, de son indice de performance et du nombre de sites métastatiques → RCP

CONDITIONS D'ARRÊT DES TRAITEMENTS MEDICAUX (hors toxicité limitante)

Pour l'immunothérapie :

- Si progression modérée lors d'un bilan d'évaluation : ne pas arrêter avant d'avoir documenté cette progression par une seconde imagerie 2 à 3 mois plus tard → RCP
- Réponse complète clinique confirmée par imagerie à 6 mois : discussion pour l'arrêt → RCP avec le patient
- Réponse partielle suivie d'une stabilisation prolongée au-delà de 6 mois : réévaluation rapport bénéfice/risque en vue de l'arrêt

Pour les thérapies ciblées :

- Il n'est pas recommandé d'arrêter le traitement

Pour tous les autres traitements médicaux

- Si arrêt : évaluation par imagerie recommandée à 3 mois maximum après l'arrêt. Rythme de suivi adaptée par la suite en fonction de la situation clinique.

III.7. Effets indésirables des inhibiteurs de checkpoint

L'apparition des inhibiteurs de point de contrôle immunologique a été une très grande avancée dans le traitement du cancer. Les indications de ces traitements continuent de s'étendre à de plus en plus de pathologies, et de nouvelles molécules sont en cours d'essais cliniques afin d'apporter un panel de choix encore plus élargi.

L'un des coûts de ce progrès est l'apparition d'un nouveau type d'effets indésirables liés au système immunitaire. Certains de ces effets sont assez communs du fait de la fréquence mais d'autres peuvent être beaucoup plus inhabituels. La gravité de ces effets est également très variable.

Bien qu'il s'agisse de traitement hospitalier, le pharmacien d'officine reste l'un des professionnels de santé le plus en contact avec le patient. Il a donc un rôle essentiel à jouer dans l'accompagnement, l'éducation et dans la détection de ces EI.

Les effets indésirables survenant lors de ces traitements sont susceptibles de toucher tous les organes et tissus du corps comme le montre la figure 40 :

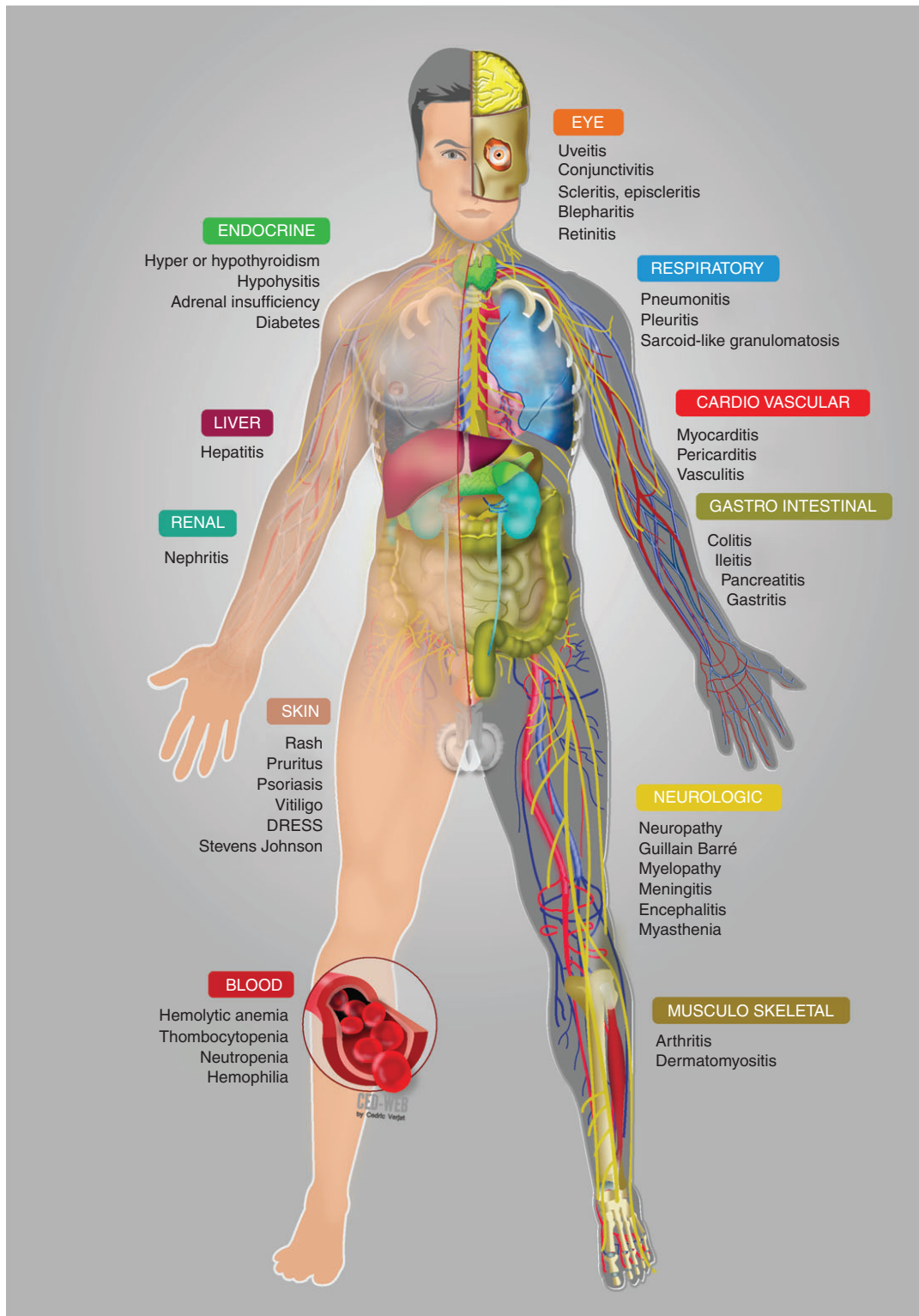


Figure 40 : Spectre de toxicité des inhibiteurs de point de contrôle immunologique

Source : (123)

Le tableau 31 regroupe une sélection d'effets indésirables rapportés au cours d'une sélection d'études vues précédemment.

Effets indésirables de tous grades (EI de grade ≥ 3)

Etude	Dose (n)	Diarrhée	Colite	Pulmonaire	Rash	Prurit	Neurologique	Endocrinien	Hépatique	Rénal	Total
Ipilimumab											
MDX 010-020(104)	3 mg/kg/3S (131)	27,5% (4,6%)	7,6% (5,3%)	-	19,1% (0,8%)	24,4%	-	7,6% (2,3%)	3,8%	-	61,1% (12,2%)
EORTC 18071(107)	10mg/kg/3S (475)	41,2% (9,8%)	15,5% (8,2%)	-	34,2% (1,1%)	-	4,5% (1,9%)	37,8% (7,8%)	24,4% (10,9%)	-	90,4% (41,6%)
Nivolumab											
CheckMate 066(110)	3mg/kg/2S (206)	16,0% (1,0%)	1% (0,5%)	1,5%	15,0% (0,5%)	17,0% (0,5%)	-	7,3% (1%)	3,4% (1,5%)	1,9% (0,5%)	74,3% (11,7%)
CheckMate 037(109)(124)	3mg/kg/2S (268)	11,2% (0,4%)	1,1% (0,7%)	8,5%	16,8% (0,4%)	16,0%	6,7% (0,4%)	7,5%	-	-	59% (9%)
Pembrolizumab											
Keynote 001⁽⁸⁹⁾	10mg/kg/2-3S 2mg/kg/3S (135)	20% (1%)	-	12%	21% (2%)	21% (1%)	-	8% (1%)	-	2% (1%)	79% (13%)
Keynote 002(117)(125)	2mg/kg/3S ou 10mg/kg/3S (178)	9,5% (0,6%)	1,1% (0,6%)	7,9 (0,9%)	-	22,1%	4,5%	8,4%	5,9%	-	(11%)
Keynote 006(119)(125)	10mg/kg/2S (278)	16,9% (2,5%)	1,8% (1,4%)	6,2% (0,2%)	14,7%	14,4%	-	16,6% (0,4%)	-	-	79,5% (13,3%)
Keynote 006(119)(125)	10mg/kg/3S (277)	14,4% (1,1%)	-	13,4%	13,4%	14,1%	-	11,9%	-	-	72,9% (10,1%)
Nivolumab + Ipilimumab											
CheckMate 067(120)	1mg/kg nivolumab + 3mg/kg ipilimumab /3S (313)	45% (9%)	13% (8%)	7% (1%)	30% (3%)	34% (2%)	-	34% (6%)	33% (20%)	7% (2%)	96% (59%)
CheckMate 069⁽⁹⁷⁾	1mg/kg nivolumab + 3mg/kg ipilimumab /3S (94)	45% (11%)	23% (17%)	12% (3%)	41% (5%)	35% (1%)	-	34% (5%)	28% (15%)	3% (1%)	91% (54%)

Tableau 31 : Résumé des principaux effets indésirables liés aux traitements, survenus au cours des essais cliniques

Source : (126)

Ce tableau permet de se rendre compte de l'étendu des effets susceptibles de survenir au cours d'un traitement par immunothérapie. Il vérifie également ce qui a été dit précédemment à savoir que la combinaison nivolumab + ipilimumab augmente très largement le risque d'effets secondaires, et que l'ipilimumab expose à un plus grand risque d'effets indésirables notamment de grade 3 ou plus.

Globalement, on peut se rendre compte que les effets cutanés sont fréquents pour les deux types de traitement. Les effets gastro-intestinaux apparaissent plus souvent avec l'ipilimumab alors que les effets endocriniens et pulmonaires sont plus fréquents avec les anti-PD1. Ces données sont en adéquation avec celles publiées par l'ESMO (127).

Le niveau de toxicité diffère donc selon le type de traitement, et pour un même effet sa survenue peut être plus ou moins tardive en fonction de la classe du médicament, comme le montre la figure 41.

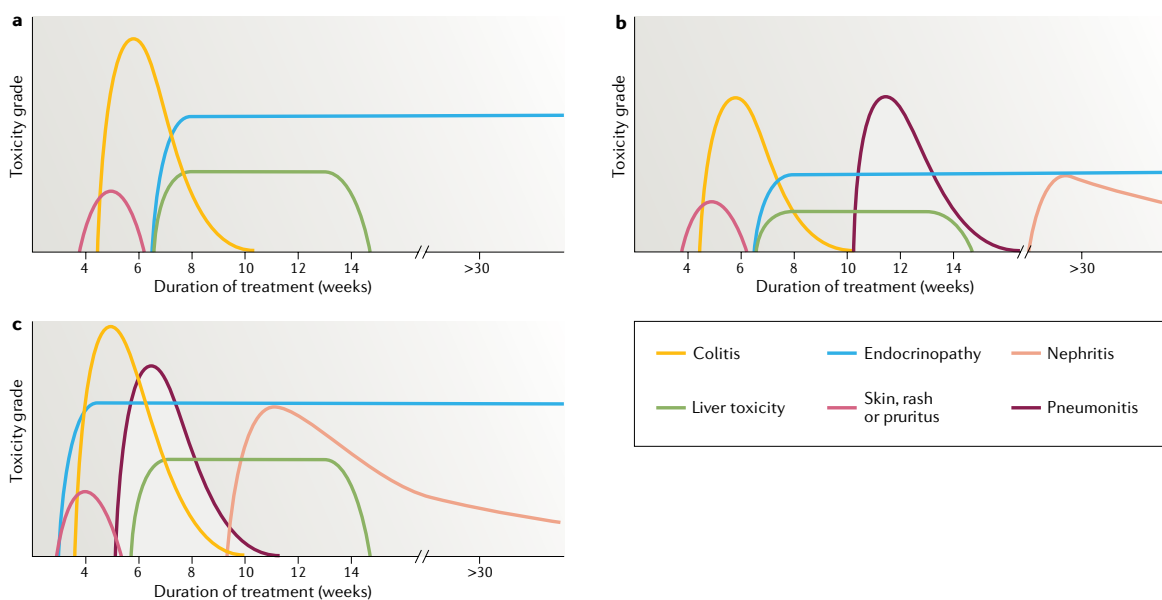


Figure 41 : Cinétique et niveau de toxicité des principaux effets indésirables induits par une immunothérapie

Vue principale des principaux EI liés à l'immunothérapie chez des patients recevant de l'ipilimumab (a), du nivolumab ou du pembrolizumab (b), ou une combinaison des deux (c).

Source : (126)

On constate une nouvelle fois que les anti-PD1 entraînent la plus faible incidence en termes d'EI, toutes catégories confondues, alors que la combinaison anti-PD1 + anti CTLA-4 présente la plus forte au contraire.

Dans l'ensemble les EI surviennent de manière précoce chez les patients recevant une association vis-à-vis de ceux ayant une monothérapie. On remarque également que les problèmes dermatologiques (comme les rashes et prurits) ainsi que la colite (auquel on peut associer les diarrhées) sont les effets survenant le plus rapidement à l'instauration du traitement, mais également ceux qui disparaissent le plus vite.

L'association anti-PD1/anti CTLA-4 a tendance à provoquer des problèmes endocriniens beaucoup plus précocement que dans le cadre d'une monothérapie. Il s'agit d'un EI de long terme, qui peut se résoudre spontanément à l'arrêt du traitement, ou non.

En 2018 est paru un article sur les effets toxiques rares, fulminants et mortels liés aux inhibiteurs de checkpoint. Pour cela une base de données de pharmacovigilance de l'OMS a été sélectionnée (VIGILYZE) comprenant au total plus de 16 000 000 d'effets indésirables recensés. Une méta analyse, concernant les anti-PD1 et les anti CTLA-4, a été menée afin d'étudier leur incidence en termes d'effets indésirables à partir des données de cette base mais également de plusieurs centres médicaux universitaires et des effets rapportés dans les essais cliniques. Les effets rapportés ne concernaient pas uniquement des patients traités pour un mélanome, mais tous ceux traités pour un cancer dans lequel un traitement d'immunothérapie est indiqué.

A l'échelle internationale 613 effets toxiques fatals ont été signalés de 2009 à Janvier 2018 au sein de la base Vigilyze parmi les 31 059 effets rapportés, liés au système immunitaire. Le tableau 32 rapporte la répartition selon le type de traitement et les causes de décès.

Variable	No. (%)			P Value
	Ipilimumab (n = 193)	Anti-PD-1/PD-L1 (n = 333)	Combination (n = 87)	
Types of cancer ^a				<.001
Melanoma	136 (96)	50 (18)	49 (66)	
Lung cancer	0	152 (54)	17 (23)	
Other	5 (4)	78 (28)	8 (11)	
Type of fatal irAE				
Colitis	135 (70)	58 (17)	32 (37)	<.001
Pneumonitis	15 (8)	115 (35)	12 (14)	<.001
Hepatitis	31 (16)	74 (22)	19 (22)	.23
Hypophysitis	10 (5)	3 (1)	2 (2)	.01
Cardiac	3 (2)	27 (8)	22 (25)	<.001
Myositis	1 (0.5)	22 (7)	11 (13)	<.001
Nephritis	1 (0.5)	7 (2)	3 (4)	.19
Adrenal	8 (4)	6 (2)	3 (4)	.26
Neurologic	11 (6)	50 (15)	7 (8)	.003
Hematologic	3 (2)	14 (4)	2 (2)	.22
Other (skin, thyroid, diabetes, other gastrointestinal)	13 (7)	24 (8)	7 (8)	.93
Other clinical features				
Median time to irAE, days	40	40	14	.01
>1 concurrent irAE, %	27 (14)	51 (15)	24 (28)	.01
Reporting year				
2014 or before	98 (51)	3 (1)	2 (2)	<.001
2015	45 (23)	20 (6)	9 (10)	<.001
2016	21 (11)	88 (28)	17 (20)	.001
2017	26 (13)	192 (58)	44 (51)	<.001
2018 (up to January 15)	3 (2)	30 (9)	15 (17)	<.001

Tableau 32 : Spectre des effets indésirables fatals liés au système immunitaire dans la base Vigilyze

irAE = immune-related adverse event

^a Pourcentage des cas connus (52 patients traités par ipilimumab, 53 avec un anti-PD1/anti-PD-L1 et 13 avec une combinaison ne mentionnaient pas les types de cancer)

*Colitis fait ici référence aux colites et diarrhées

Source : (128)

Nous pouvons constater, grâce à ce tableau, que les causes de décès sont significativement différentes en fonction du traitement reçu.

Dans la deuxième partie de la méta-analyse, tous les résultats des essais cliniques ont été étudiés, soit 112 essais (dont des essais sur les anti-PD-L1, qui ne sont pas indiqués dans le traitement du mélanome mais qui sont excessivement proches des anti-PD1) concernant 19 217 patients. 122 décès ont été rapportés comme le montre le tableau 33.

Variable	Anti-CTLA-4 (n = 5368)	Anti-PD-1 (n = 9136)	Anti-PD-L1 (n = 3164)	Anti-PD-1/PD-L1 Plus CTLA-4 (n = 1549)
Deaths, No. (%)	58 (1.08)	33 (0.36)	12 (0.38)	19 (1.23)
Type of fatal toxic effect				
Colitis	23 (40)	2 (6)	0	2 (11)
Pneumonitis	3 (5)	14 (42)	5 (42)	4 (21)
Hepatitis	5 (9)	0	1 (8)	2 (11)
Cardiac	9 (16)	4 (12)	3 (25)	4 (21)
Neurologic	1 (2)	1 (3)	0	3 (16)
Nephritis	1 (2)	0	0	1 (5)
Hematologic	2 (4)	2 (6)	0	2 (11)
Infectious	8 (14)	5 (15)	2 (18)	3 (16)
Hemorrhagic/thrombotic	2 (4)	1 (3)	0	1 (5)
Electrolyte imbalance	1 (2)	2 (6)	0	0
Multiorgan failure	3 (5)	0	0	0
Other	1 (2)	2 (6)	1 (8)	0

Tableau 33 : Spectre des effets indésirables fatals liés au système immunitaire dans les 112 essais cliniques concernant se rapportant à ces molécules

Source : (128)

Pour aller un peu plus loin, la méta-analyse a cherché à savoir si les décès étaient plus fréquents avec une haute dose d'ipilimumab. Elle a donc comparé les essais avec une monothérapie d'ipilimumab à 3mg/kg (1438 patients) avec ceux à 10mg/kg (3016 patients). Le groupe de patients recevant 3mg/kg présentait moins de décès que le 2^{ème} groupe.

Dans le cas d'une bithérapie, les patients présentaient une incidence similaire d'événements mortels lorsqu'ils étaient traités avec de l'ipilimumab 1 mg/kg (892 patients) comparativement à 3 mg/kg (545 patients).

III.8. Déclaration des Effets Indésirables

III.8.1. Introduction à la Pharmacovigilance

Le signalement des EI doit être synonyme de pharmacovigilance. Elle est définie comme suit sur le site du ministère de la santé : « La pharmacovigilance a pour objet la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré. Elle constitue une garantie qui s'exerce tout au long de la vie d'un médicament. »

Elle a donc pour but d'organiser le recueil de ces EI, que le médicament soit utilisé conformément à son AMM, ou lors de toute autre utilisation : surdosage, mésusage,

association à d'autres substances/médicaments, erreurs médicamenteuses etc ... Grâce à ce recueil, une analyse des EI est réalisée afin de mieux connaître leurs profils et ainsi pouvoir favoriser un bon usage des médicaments.

Selon le code de la santé publique (article R5121-151) :

« La pharmacovigilance comporte :

1. Le signalement des effets indésirables mentionnés à l'article R. 5121-150 et le recueil des informations les concernant ;
2. L'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ; ces informations sont analysées en prenant en compte les données disponibles concernant la vente, la délivrance et les pratiques de consommation, de prescription et d'administration aux patients des médicaments et produits ;
3. La réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5121-150. »

La pharmacovigilance possède un champ de compétences très important puisqu'elle s'exerce sur les médicaments destinés à l'homme (allopathiques, homéopathiques, médicaments à base de plante, préparations magistrales et hospitalières) qu'ils soient listés ou non, nécessitant une prescription ou non, et qu'ils soient utilisés conformément ou non à leur AMM.

III.8.2. Ses missions

La pharmacovigilance a pour mission d'étudier les effets indésirables des médicaments après leur mise sur le marché (129). En effet les études cliniques sont menées sur un petit groupe de patients rigoureusement sélectionnés. Le profil de toxicité ne peut donc pas être connu dans sa globalité au moment de la mise sur le marché. L'enjeu est donc de détecter des effets indésirables dans un cadre de vie réelle : patients avec des comorbidités, avec plusieurs traitements, susceptibles de commettre des erreurs de prise, de faire de l'automédication etc etc ...

La pharmacovigilance recueille donc les effets indésirables qui leur sont rapportés, les enregistre et les analyse en mettant en place des enquêtes ou des études pour analyser les risques. A la suite de quoi, des mesures correctives peuvent être mises en place. Elle devra alors en assurer la diffusion (auprès des professionnels de santé ou bien le cas échéant directement auprès des la population). La pharmacovigilance a donc une place extrêmement importante au sein de la santé publique et de manière plus globale de notre système de santé.

III.8.3. Ses acteurs

La pharmacovigilance est structurée selon 3 niveaux (figure 42) :

- Régional avec les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).
- National, représenté par l'Agence national de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
- Européen, avec l'agence européenne des médicaments (EMA).

Les CRPV sont au nombre de 31 en France, soit à peu près 1 par centre hospitalier universitaire (CHU). Ils disposent donc d'une très bonne répartition à travers la France.

Il est important de préciser qu'il est obligatoire pour tous les professionnels de santé (médecins, chirurgiens-dentistes, pharmaciens et sages-femmes) de déclarer un effet indésirable. Il est évidemment possible pour n'importe quel autre professionnel de santé de déclarer un EI, ainsi qu'aux patients eux-mêmes, ou aux associations de patients.

Cette déclaration s'effectue auprès de son CRPV via l'envoi d'un formulaire officiel de déclaration, l'utilisation d'un portail de déclaration du ministère des Solidarités et de la santé (www.signalement-sante.gouv.fr) ou par courriel ou appel téléphonique au CRPV. Pour les professionnels de santé cette déclaration doit se faire exclusivement auprès du CRPV dont il dépend. Les CRPV sont donc au cœur de la pharmacovigilance, puisqu'ils assurent le recueil, et la transmission des EI directement à l'ANSM. (130)

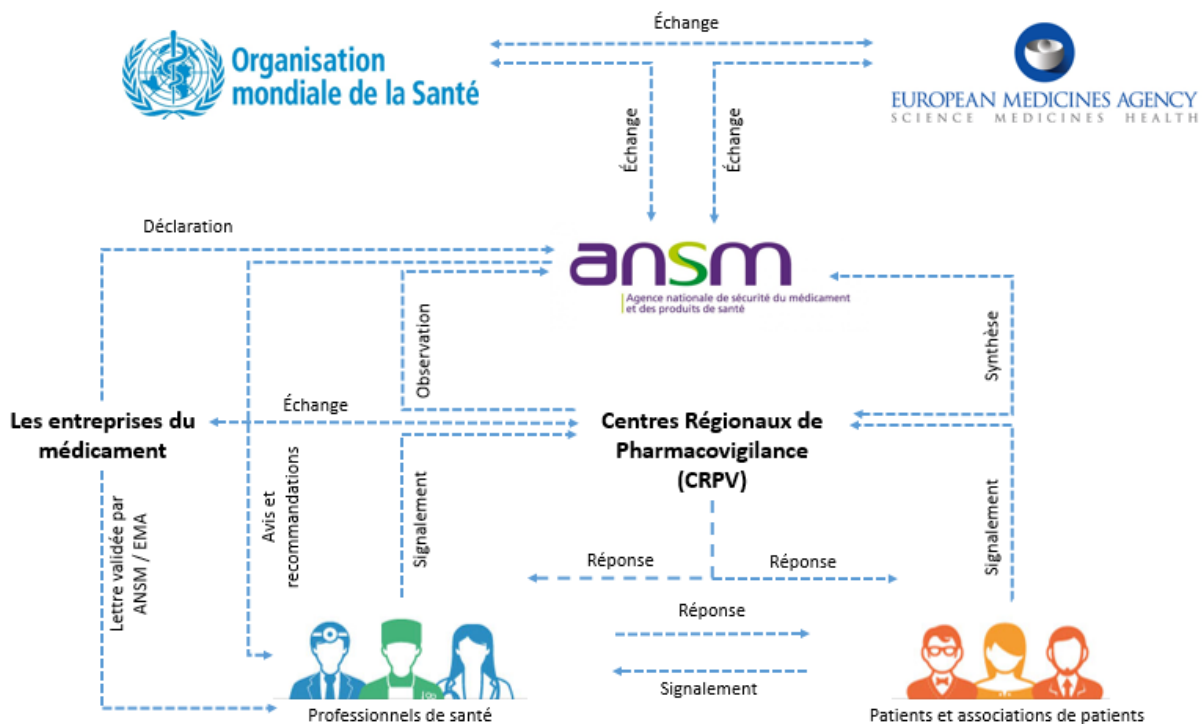


Figure 42 : La pharmacovigilance française

Source : (131)

A l'échelon national, l'autorité compétente est l'ANSM. Ses missions ne se limitent pas à la pharmacovigilance, mais bien que très variées, elles visent toutes un objectif de santé publique.

Elle centralise au niveau national les données de pharmacovigilance, et coordonne les activités des CRPV. Pour cela elle se base sur la Commission de suivi du rapport bénéfice-risque des produits de santé et sur le Comité technique.

La Commission de suivi du rapport bénéfice-risque permet de donner un avis éclairé sur la balance bénéfice-risque d'un produit de santé à partir des conclusions d'enquêtes. Ses propositions sont ensuite transmises au directeur de l'ANSM. Elle permet d'apporter un regard pluridisciplinaire sur un produit et rend un avis collégial pour le directeur. Elle peut également demander de nouvelles études afin d'éclaircir certains points si le besoin s'en fait sentir.

Le comité technique regroupe une fois par mois les représentants des 31 CRPV de France afin de coordonner et d'évaluer les données transmises par les différents CRPV. Cette instance ne possède aucun pouvoir décisionnel, mais peut déclencher et coordonner des études au sein des CRPV. Les données de ces études seront ensuite analysées par le comité et les résultats seront transmis à la commission de suivi du rapport bénéfice-risque.

Des groupes de travail siègent également au sein de l'ANSM afin de mener des réflexions sur des thèmes particuliers et d'aboutir à des propositions.

L'ANSM est donc chargée d'évaluer les déclarations d'effets indésirables qui lui parviennent pour pouvoir ensuite informer les professionnels de santé, les usagers et les patients sur des risques éventuels ou sur de nouvelles recommandations (132)(129).

A l'échelon européen, l'autorité compétente en matière de pharmacovigilance est l'EMA. Elle a permis d'organiser et de structurer le système de pharmacovigilance au niveau communautaire. Depuis 2019, l'agence siège à Amsterdam (elle était auparavant à Londres, mais la sortie du Royaume-Uni de l'union européenne (UE) a contraint l'agence à déménager). Elle reproduit l'organisation française avec un recueil et une validation décentralisée au niveau de chaque Etat membre, une évaluation, un avis et/ou une décision centralisés au niveau européen. En 2010, le parlement européen et la commission européenne ont adopté une législation européenne de pharmacovigilance visant à rationaliser le processus décisionnel de l'UE concernant la sécurité des médicaments. Une nouvelle législation a été adoptée en 2012, renforçant l'organisation de la pharmacovigilance et mettant en place l'équivalent du comité technique à l'échelle européenne : le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (*PRAC Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*).

Le PRAC est chargé d'évaluer les risques d'utilisation des médicaments à usage humain au sein de l'UE tout en définissant les mesures de suivi et de gestion des risques. Les recommandations du PRAC sont ensuite évaluées par :

- Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) lorsqu'elles concernent des médicaments avec une AMM centralisée, ou dans le cadre d'arbitrage européen
- le Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées pour les médicaments à usage humain (CMDh) lorsqu'elle concernent des médicaments avec une AMM nationale (133).

L'organisation mondiale de la santé (OMS), joue également, à un échelon mondial, un rôle important dans la pharmacovigilance mondiale. Son premier programme de pharmacovigilance date de 1968 afin de mettre en commun les données existantes et les effets indésirables connus des molécules à un niveau mondial (134).

De même, les entreprises du médicament ont une obligation de pharmacovigilance, puisqu'elles sont obligées d'instaurer un service de pharmacovigilance. Ce dernier devra recueillir, enregistrer et évaluer toute information d'effet indésirable pouvant potentiellement être causé par son produit.

Dans le cadre des effets indésirables liés aux divers traitements d'immunothérapie, il est indispensable, de la part de tous les acteurs de santé, de signaler les effets rapportés par les patients. En effet il s'agit de traitements très récents, nous n'avons encore que peu de recul par rapport à leur utilisation courante. Il s'agit de plus d'effets indésirables « nouveaux », qui n'existaient pas forcément avec les traitements classiques. Leur déclaration est donc

nécessaire afin de mieux appréhender, de mieux gérer, et de limiter les conséquences néfastes de ces effets

III.9. Gestion des effets indésirables & Conseils à l'officine

Bien que la majeure partie du traitement du patient soit réalisée en milieu hospitalier, le patient peut être amené à venir dans son officine entre deux cures, que ce soit dans le but de venir chercher un traitement précis prescrit afin de limiter des effets indésirables, ou bien tout autre traitement chronique. En dehors de ces visites « obligatoires », le patient peut aussi venir spontanément pour nous demander des conseils afin de mieux supporter le traitement, d'améliorer sa qualité de vie, bien prendre son traitement, ou bien même tout simplement parler et se confier.

L'équipe officinale joue en effet un rôle privilégié avec le patient, puisque nous sommes amenés à le voir régulièrement, à le suivre pendant plusieurs années, et donc à créer un certain lien avec ce dernier. Nous avons donc toute notre place et un certain rôle à jouer dans l'accompagnement du patient cancéreux : écoute, conseils, surveillance, observance et implication du patient dans son traitement etc ... Il est donc important que le pharmacien se forme sur la maladie et sur les traitements de son patient afin de pouvoir au mieux le conseiller. En cas de doute, il ne faut pas hésiter à se concerter avec les autres professionnels de santé entourant le patient afin d'avoir la meilleure prise en charge possible.

III.9.1. Recommandations sur la gestion des effets indésirables

En 2015, l'institut Gustave Roussy a publié un article dans lequel les auteurs proposent, au vu de leur expérience, les cinq piliers de la gestion des effets indésirables d'origine immunitaire.

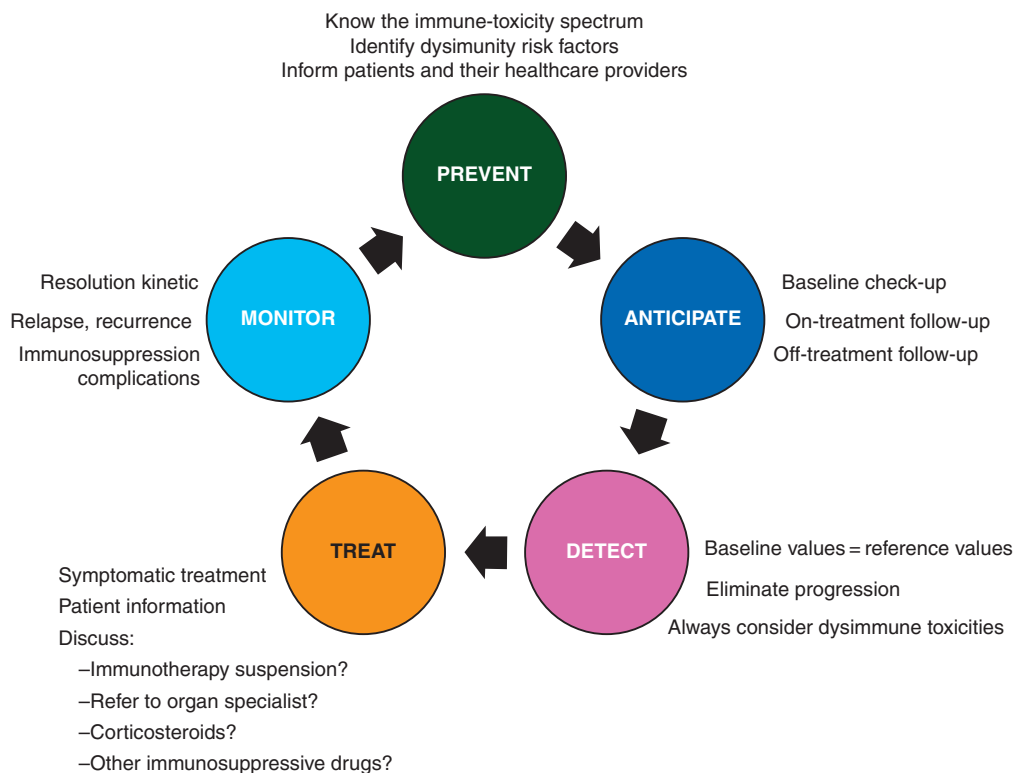


Figure 43 : Les cinq piliers de la prise en charge des effets indésirables d'origine immunitaire

Source : (123)

Cette gestion repose donc sur 5 étapes clés : prévention – anticipation – détection – traitement – surveillance.

III.9.1.1. Prévention

Tout commence par le médecin. Il est important que le spécialiste, qui s'apprête à prescrire un traitement d'immunothérapie à l'un de ses patients, ait conscience du spectre d'effets que peut engendrer le traitement.

A partir de cela, il va chercher à identifier chez son patient d'éventuels facteurs de risque :

- Antécédent personnel ou familial de maladies auto-immunes ou inflammatoires : pour cela un interrogatoire pourra être réalisé. Ces maladies peuvent également toucher un grand nombre d'organes : digestifs (maladie de Crohn), la peau (psoriasis), endocrines (diabète, problème de thyroïde), respiratoire (sarcoïdose) etc ...

Le patient peut ne pas avoir connaissance d'une pathologie chez l'un de ses ancêtres (par méconnaissance, ou car à l'époque on ne savait pas poser de diagnostic sur une pathologie). Le praticien devra alors faire attention à certains signes évocateurs comme une corticothérapie au long cours, un problème inflammatoire au long cours, une maladie de la peau ...

- Pathogènes opportunistes, en effet en administrant un inhibiteur de point de contrôle, ce-dernier est susceptible de redynamiser une réponse inflammatoire en cours vis-à-vis d'une infection chronique et entrainer ainsi certains effets indésirables. Le statut infectieux du patient, qu'il soit passé (ancienne tuberculose par exemple) ou bien potentiel (conduite à risque vis-à-vis d'une hépatite par exemple) doit être pris en compte par le prescripteur.
- Les co-médications du patient. En effet certaines classes thérapeutiques (anti-arythmiques, anti-hypertenseurs, statines) (135)(136) sont susceptibles d'induire des effets immunologiques, et cet effet pourrait être augmenté via l'utilisation d'immunothérapie. A l'inverse il semblerait que d'autres thérapeutiques puissent jouer un rôle bénéfique.

Certains médicaments peuvent augmenter les risques en cas d'EI, par exemple la prise d'un antiagrégant plaquettaire augmente les risques d'hémorragie en cas de thrombopénie dysimmunitaire, ou la prise de laxatif osmotique type macrogol en cas de survenue d'une diarrhée d'origine immune.

- La fonction rénale : une fonction médiocre serait corrélée à une majoration du risque d'évènements indésirables

Actuellement des travaux sont en cours pour essayer de trouver des biomarqueurs capables de prédire ou non la survenue d'un EI d'origine immunologique ou de détecter très précocement leur survenue. De nombreux marqueurs sont prometteurs et font pour l'heure l'objet d'études plus poussées (137).

Une étude a également prouvé que l'analyse du microbiote intestinale d'un patient peut permettre de prédire la survenue ou non de colite. Ainsi les patients résistants aux colites présenteraient un certain phylum, le phylum *Bacteroidetes* (comprenant 3 grandes classes de bactéries), qui serait enrichi chez ces personnes et permettraient de les protéger de la survenue de colite (ces bactéries diminueraient l'inflammation locale en stimulant la différenciation des cellules T régulatrices) (138).

La prévention passe bien évidemment par l'information auprès du patient. Il est important que le patient soit averti du risque d'effets indésirables, et de sa potentielle gravité. De plus ces effets ne seront pas forcément gérés de la même manière que ceux se produisant sous chimiothérapie par exemple. L'automédication n'est donc pas recommandée dans ce cas et bien souvent le médecin qui suit le patient devra être averti.

Les effets immunologiques pouvant toucher l'ensemble du corps, toute suspicion ou toute aggravation d'un effet doit être signalée le plus rapidement possible à un professionnel de santé. De plus il est maintenant admis que l'identification et le traitement précoce d'un EI permet de limiter la durée et la gravité de ce dernier (99). Le patient devra également être averti que ces EI peuvent survenir dès le début du traitement, pendant le traitement mais également après (jusqu'à un an après le traitement) (127).

Le médecin prescripteur doit également remettre à son patient une « Carte de signalement patient » qui contient les informations destinées aux médecins (médecin de ville, autres spécialistes) ainsi que des recommandations de prise en charge. (voir annexe n° 2). Des brochures d'informations destinées aux patients sont également disponibles sur internet. Elles peuvent être remises à la fin de la consultation afin de résumer cet entretien et de permettre aux patients de la relire à tête reposée (139).

Le médecin traitant pourra également être averti par courrier, afin qu'il ne soit pas surpris en cas d'apparition d'un EI et que le lien de cause à effet puisse être établi.

Dans le cadre de l'officine, c'est bien souvent en parlant avec le patient que l'équipe sera mise au courant du traitement mis en place par l'équipe médical. Une note pourra être inscrite sur la fiche du patient afin que toute l'équipe soit mise au courant et puisse réagir correctement en cas de demande (automédication par exemple) ou de plainte (problème cutané, perturbation de l'appétit ...). Il paraît également indispensable que ces patients ouvrent un dossier pharmaceutique (DP) ou encore mieux un dossier médical partagé (DMP) afin d'obtenir un partage optimal des informations entre les acteurs de santé. De plus en cas de déplacement dans une autre partie de la France, les professionnels de santé locaux peuvent avoir accès à l'historique du patient.

III.9.1.2. Anticipation

Plusieurs examens peuvent être réalisés avant de débiter le traitement : examen physique, prise de sang, imagerie. Ces examens serviront de référence pour la suite du traitement afin de voir toute éventuelle modification (comme la TSH, la CRP, les ASAT, modification du poids ...).

Ces examens, notamment sanguins à la recherche de la moindre modification, devront être répétés très régulièrement dans le temps afin de pouvoir prendre en charge le plus rapidement possible tout EI se mettant en place.

III.9.1.3. Détection

En cas d'apparition d'un EI, 3 causes peuvent être suspectées : une évolution de la maladie, un évènement fortuit ou une toxicité dysimmunitaire liée au traitement. Le rôle du clinicien est donc très important car il ne doit en aucun cas délaissier l'hypothèse d'un effet indésirable immunologique, mais il ne doit pas non plus pour autant uniquement se focaliser dessus au vu du traitement, puisque des évènements beaucoup plus « basiques » peuvent toujours

survenir (infection liée à la perfusion, thrombose etc ...). Le médecin doit réussir à penser différemment de ce qu'il a pu apprendre jusque-là. C'est pour cela que le patient doit se tourner en priorité vers son médecin, car lui seul est en mesure de différencier la nature de l'EI.

Chaque anomalie induite par l'un de ces traitements doit être spécifiquement traitée et peut donc faire l'objet d'adaptation par rapport aux normes de soins. Il est indispensable d'adapter les résultats au contexte. Ainsi, dans le cadre d'un événement d'origine immunologique, une modification d'un paramètre biologique, même minime, doit être pris en charge immédiatement. Ce qui n'est pas forcément le cas lorsqu'un patient reçoit un traitement plus « conventionnel » ou le médecin prend une mesure corrective à partir d'une certaine valeur seuil par exemple.

III.9.1.4. Traitement

La corticothérapie est le traitement de référence des effets indésirables d'origine immunologique, grâce à son aspect immunosuppresseur. Des corticoïdes par voie systémique, à hautes doses, peuvent être utilisés dans le cadre d'EI sévères. L'utilisation de traitements immunosuppresseurs est également possible dans des cas graves. La figure 44 présente la stratégie globale de prise en charge dans le cadre d'un effet indésirable d'origine immunologique.

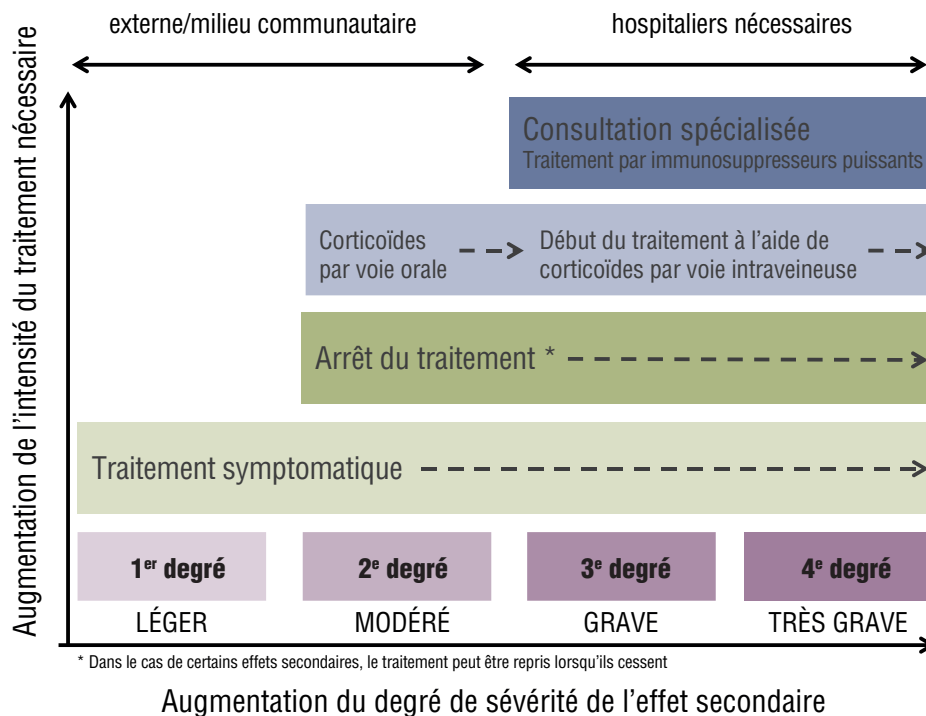


Figure 44 : Stratégie globale de prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique

Source : (140)

Dans le cas d'utilisation de corticothérapie, une antibiothérapie prophylactique pourra être mise en place pour prévenir tout risque d'infection.

Évidemment, comme nous l'avons vu précédemment, le traitement sera relativement spécifique et sera susceptible d'être modifié en fonction du patient. En fonction du grade de l'EI, une suppression, momentanée ou définitive du traitement peut être mise en place (tableau 34).

	Ipilimumab	Nivolumab	Nivolumab + ipilimumab	Pembrolizumab
Effets indésirables d'origine immunologique				
Sévérité	Modification de traitement			
Pneumopathie inflammatoire				
Grade 2	¹ Voir protocole	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes, l'amélioration des anomalies radiographiques, et la fin du traitement par corticoïdes		Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables au Grade 0-1*
Grade 3-4	Arrêt définitif du traitement <i>(pour pembrolizumab également si grade 2 récurrent)</i>			
Colite				
Diarrhée ou Colite de Grade 2	¹ Voir protocole	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire		Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables au Grade 0-1*
Grade 3	Arrêt définitif du traitement	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes	Arrêt définitif du traitement	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables au Grade 0-1* Arrêt définitif si grade 3 récurrent
Grade 4	Arrêt définitif du traitement			
Hépatite				
Elevation ASAT, ALAT ou bilirubine totale grade 2	¹ Voir protocole	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'au retour des valeurs biologiques aux valeurs initiales et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire		Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables au Grade 0-1* <i>(ASAT, ALAT >3 à 5 fois à la limite supérieure de la normale (LSN) ou bilirubine totale >1,5 à 3 fois la LSN)</i>
Grade 3-4	Arrêt définitif du traitement <i>(pour pembrolizumab si métastases hépatiques avec augmentation initiale de Grade 2 des ASAT ou des ALAT, ou augmentation des ASAT ou des ALAT ≥ 50 % pendant ≥ 1 semaine → arrêt définitif)</i>			

Néphrite et dysfonction rénale

Elevation créatinémie Grade 2	¹ Voir protocole	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'au retour de la créatininémie à la valeur initiale et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables au Grade 0-1* <i>(grade 2 avec créatinine >1,5 à ≤3 fois la LSN)</i>
Grade 3	Arrêt définitif		Arrêt définitif (<i>créatinine >3 fois LSN</i>)
Grade 4			Arrêt définitif

Endocrinopathies

Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypophysite symptomatique de Grade 2 ou 3, Insuffisance surrénalienne de Grade 2, Diabète de Grade 3	¹ Voir protocole	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes (s'il s'est avéré nécessaire pour les symptômes d'une inflammation aiguë). Le traitement doit être maintenu en cas de traitement substitutif hormonal(b) tant qu'il n'y a pas de présence de symptômes	Hypophysite symptomatique Diabète associé à une hyperglycémie grade ≥3 ou à une acidocétose Hyperthyroïdie grade ≥ 3 <i>Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables au Grade 0-1* Pour les patients présentant une endocrinopathie de Grade 3 ou 4 qui s'est améliorée jusqu'au Grade 2 ou inférieur et est contrôlée par traitement hormonal substitutif, si indiqué, la poursuite du pembrolizumab peut être envisagée si nécessaire, après diminution progressive de la corticothérapie. Sinon, le traitement doit être arrêté définitivement. L'hypothyroïdie peut être prise en charge par traitement hormonal substitutif sans interruption du traitement.</i>
Hypothyroïdie, Hyperthyroïdie, Hypophysite de Grade 4, Insuffisance surrénalienne de Grade 3 ou 4, Diabète de Grade 4		Arrêt définitif du traitement	

Effets cutanés

Grade 3	¹ Voir protocole	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables au Grade 0-1*
Grade 4 ou syndrome de Steven-Johnson (SSJ) ou nécrolyse épidermique toxique (NET)		Arrêt définitif du traitement <i>(pour ipilimumab prurit grade 3 → arrêt définitif traitement)</i>	

Autres effets

Myocardite grade 3 ou 4		Arrêt définitif du traitement	
Grade 3 (première apparition)	-	Suspendre la(les) dose(s)	-
Grade 3 ou 4 récidivant			
Grade 2 ou 3 persistant malgré modification du traitement	-	Arrêt définitif du traitement	

Tableau 34 : Principales modifications de traitement à apporter en cas d'effets indésirables d'origine immunologique chez des patients traités par inhibiteur de point de contrôle

* Si une toxicité liée au traitement ne s'améliore pas jusqu'au Grade 0-1 dans les 12 semaines après la dernière administration de Keytruda, ou si la dose de corticostéroïdes ne peut pas être réduite dans les 12 semaines à une dose ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour, Keytruda doit être arrêté définitivement.

¹ Protocole Pour Yervoy :

1. Suspendre les doses jusqu'à la résolution de l'effet indésirable à un Grade 1 ou à un Grade 0 (ou retour à l'état initial).
2. En cas de résolution de l'effet indésirable, reprendre le traitement.
3. En cas de non-résolution, poursuivre la suspension des doses jusqu'à résolution puis reprendre le traitement.
4. Arrêter Yervoy si pas de résolution à un Grade 1 ou à un Grade 0 ou si pas de retour à l'état initial.

Source : (141)(142)(143)

Comme indiqué dans les monothérapies de ces produits, il n'est en aucun cas conseillé de diminuer leur dose durant un traitement. Soit il peut être continué malgré un effet indésirable, soit il est arrêté temporairement ou définitivement.

III.9.1.5. Surveillance

La plupart des effets indésirables d'origine immunitaire peuvent être résolus, par une éventuelle suspension de traitement, une prise en charge rapide pouvant nécessiter l'utilisation d'un traitement (corticothérapie ou immunosuppresseur).

La résolution de ces effets peut être plus ou moins rapides, cela dépend essentiellement du type d'EI. Les toxicités gastro-intestinales, rénales et hépatiques s'améliorent en générale rapidement avec les mesures appropriées. En revanche les toxicités cutanées et endocriniennes prennent plus de temps à se résorber. Les séquelles d'insuffisance

endocrinienne sont fréquentes et nécessitent parfois une substitution hormonale à long terme (123).

L'éventuelle utilisation de corticothérapie ou d'immunosuppresseur (par exemple un anti TNF- α) conduit parfois à une infection grave par des germes opportunistes. La nécessité de doses décroissantes dans le cas d'une corticothérapie augmente d'autant plus ce risque. Le médecin devra donc surveiller l'apparition de symptômes évocateurs d'une infection.

La surveillance de l'apparition d'un effet indésirable passe à la fois par le corps de santé entourant le patient, mais avant tout par le patient lui-même et par son entourage proche.

III.9.2. Prise en charge des principaux effets indésirables d'origine immunologique et conseils aux patients

III.9.2.1. Toxicité cutanéomuqueuse

Les toxicités dermatologiques sont très fréquentes avec ce genre de traitement (environ 43 à 45% des patients sous anti CTLA-4 et environ 34% sous anti-PD1) (127). Elles peuvent être facilement prises en charge et ne présentent que rarement un risque important pour le patient. Le vitiligo, qui est une affection cutanée pouvant survenir sous immunothérapie, semble même être associé à un bénéfice clinique pour les patients sous pembrolizumab (144). Ils apparaissent rapidement après le début du traitement, en générale dans les 6 premières semaines.

Une éruption maculo-papuleuse (rash), pouvant être associé ou non à un prurit, sont les deux principaux effets indésirables dermatologiques rencontrés (tableau 35). Ils sont rarement sévères (<3% de lésions de grade 3) (103).

D'autres affections cutanées peuvent également survenir mais avec une fréquence plus faible : vitiligo, psoriasis, pemphigoïde bulleuse, granulomes sarcoïdiques, maladie de Grover etc ... des formes très graves peuvent également survenir, mettant en jeu le pronostic vital : syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson. Ces syndromes peuvent démarrer par un simple rash, il faut donc considérer tous les effets qui apparaissent chez le patient et les traiter dans les meilleurs délais.

Rash maculo-papuleux	
Grade 1	Macules/papules couvrant <10% de la surface corporelle (SC) avec ou sans symptômes associés (prurit, brûlure, raideur)
Grade 2	Macules/papules couvrant 10 à 30% de la SC avec ou sans symptômes associés ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
Grade 3	Macules/papules couvrant >30% de la SC avec ou sans symptômes associés ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; surinfection locale
Grade 4	Réactions mettant en jeu le pronostic vital (œdème facial, syndrome Stevens-Johnson, bulles et signe de Nikolsky ...)

Prurit	
Grade 1	Léger ou localisé, nécessitant un traitement topique
Grade 2	Intense ou étendu ; intermittent ; lésions de grattage ; nécessitant un traitement oral ; interférant avec les activités de la vie quotidienne
Grade 3	Intense ou étendu ; constant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ou le sommeil
Grade 4	-

Tableau 35 : Classification CTCAE des Rashes maculo-papuleux et des prurits

Un « ; » signifie ou

Un «-» indique que ce grade n'est pas disponible

« Activités instrumentales » : capacité à préparer ses repas, faire les courses, utiliser un téléphone, gérer son argent ...

« Activités élémentaires » : capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments, ne pas rester alité.

Source : (145)

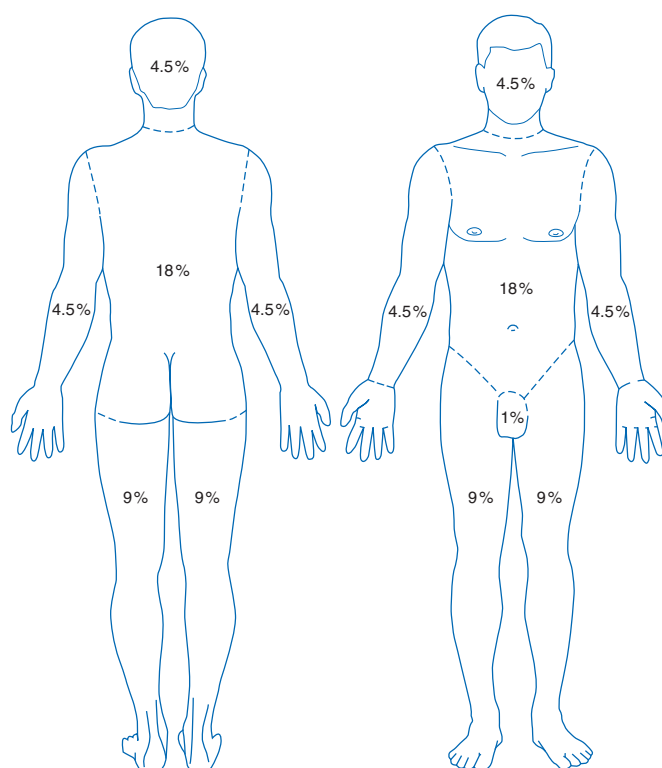


Figure 45 : Représentation schématique des zones de la surface du corps

Source : (127)

Le tableau 36 résume la prise en charge d'un patient en cas d'éruption maculo-papuleuse associée ou non à un prurit, et en fonction de son grade.

Eruption maculo-papuleuse ± prurit			
Grade	Examens	Traitement initial	Surveillance
1		Emollient sur tout le corps	Evaluation à 2 semaines Adaptation du traitement en fonction du grade
		Dermocorticoïdes de groupe III (forte activité) ou IV (très forte activité) sur les zones atteintes	Evaluation à 2 semaines
2		± traitement antihistaminique si prurit	Si persistance ou intolérable → corticoïdes de 0,5 à 1mg/kg/jour + arrêt immunothérapie
	Examen clinique cutanéomuqueux	Poursuite de l'immunothérapie	Si amélioration : diminution dermocorticoïdes sur 1 mois
3	Elimination des diagnostics différentiels	Traitement symptomatique	Evaluation à 2 semaines
	Consultation dermatologique à partir du grade 2 (±biopsie cutanée)	Corticoïdes à 1mg/kg/jour Arrêt temporaire immunothérapie	Si amélioration : diminution corticoïdes sur 1 mois + reprise immunothérapie quand corticoïdes < 10mg/jour Si aggravation : hospitalisation, arrêt définitif
4		Hospitalisation	
		Traitement symptomatique Corticoïdes : méthylprednisolone en IV à 1-2mg/kg/jour Immunosuppresseur ? Arrêt définitif	Evaluation rapprochée

Tableau 36 : Prise en charge des éruptions maculo-papuleuses (rash) d'origine immunologique

Source : (146)(147)(127)

Un émollient peut prendre différentes formes galéniques (crème, baume, pommade, lait, émulsion ...) qui va permettre d'hydrater et de nourrir la peau afin d'apporter un certain confort cutané et de restaurer sa fonction de barrière. Sur une peau extrêmement asséchée il vaut mieux prendre une forme baume ou cérat qui apporteront une meilleure hydratation.

L'application d'un émollient peut également diminuer la sensation de grattage, ce qui est important pour éviter toute contamination secondaire (infection, lichénification).

Il existe un grand nombre d'émollient, de différentes marques mais également adaptés aux différents types de peau (pour peaux normales, pour peaux sèches, pour peaux très sèches, pour peaux atopiques ...). Dans tous les cas il faudra choisir un émollient sans parfum. Le choix de cet émollient est également dépendant des volontés du patient afin de s'assurer d'une observance correcte de sa part.

L'application doit être quotidienne, voir bi-quotidienne et après la toilette. La fréquence peut être augmentée par temps sec et froid.

En cas de prurit, l'application de froid peut également aider grâce à son effet anesthésiant. Certains laboratoires dermatologiques ont également formulé de nouveaux produits agissant sur la démangeaison. C'est par exemple le cas du spray « Atoderm SOS Spray » du laboratoire Bioderma®. Ils peuvent être utilisés en complément d'un émollient.

Certains autres conseils pourront être donnés au patient (148):

- Utiliser des produits nettoyants « doux » : sans parfum, sans savon pour ne pas agresser la peau. Des produits surgras, des syndets ou des pains dermatologiques sont idéals
- Se rincer abondamment avec de l'eau claire
- Se laver à la main, ne pas utiliser de gants qui peuvent être agressifs
- Se sécher par tamponnement avec une serviette, ne pas frotter, ne pas laisser la peau sécher à l'air libre
- Ne pas appliquer de produits irritants (parfum, déodorant en spray ou alcoolisé) ou allergisants
- Porter des vêtements amples, de préférence en coton. Eviter la laine et les matières synthétiques

Concernant l'application de dermocorticoïdes, certaines mesures sont à rappeler :

- Les formes lotions et gels sont à privilégier au niveau des zones pileuses et des plis. Elles renferment une solution hydroalcoolique.
- Appliquer uniquement au niveau des lésions. Si les lésions sont peu étendues et localisées, on peut appliquer le dermocorticoïde uniquement sur ces dernières sans toucher la peau saine. Dans le cas contraire éviter un maximum les zones de peau saine (risque d'atrophie cutanée)
- Si l'utilisation se fait sur le visage, ne pas appliquer sur les paupières et trop proches des yeux
- Attention aux risques de photosensibilisation en cas d'utilisation sur des parties exposées au soleil.
- Toujours arrêter le traitement de manière progressive comme l'a indiqué le médecin (afin d'éviter tout effet rebond)

III.9.2.2. Toxicité digestive

L'une des principales toxicités digestives est la colite. Elle correspond à une inflammation de la muqueuse des intestins et se traduit par divers troubles intestinaux. La plupart du temps elle se manifeste par des diarrhées, qui peuvent être simples ou glairosanglantes, associées ou non à des douleurs abdominales et un amaigrissement. Une étude a démontré que la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est un facteur de risque de survenue de colite (149).

L'autre grande toxicité est la diarrhée, qui dans ce cas n'est pas liée à une colite. Une diarrhée est une émission fréquente de selles liquides. Les différents grades de classification de ces EI sont détaillés dans le tableau 37.

Diarrhée	
Grade 1	Augmentation de 4 ou moins du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial
Grade 2	Augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial
Grade 3	Augmentation de 7 ou plus du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; incontinence ; hospitalisation requise ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
Grade 4	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
Grade 5	Décès
Colite	
Grade 1	Asymptomatiques ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; aucun traitement
Grade 2	Douleurs abdominales ; présence de sang ou de mucus dans les selles
Grade 3	Douleurs abdominales sévères ; modification des habitudes de défécation ; signes péritonéaux, nécessite un traitement médical
Grade 4	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessite une prise en charge en urgence
Grade 5	Décès

Tableau 37 : Classification CTCAE des diarrhées et des colites

Source : (145)

Ces effets sont le plus souvent décrits lors de traitements par anti CTLA-4, et représentent l'un des EI les plus fréquents (27 à 34% des patients ont présenté des diarrhées, 8 à 22% des

colites) et les plus graves (grade 3 ou plus) (127) de ce traitement. Ils apparaissent en général assez rapidement après l'introduction du traitement. Il existe un effet dose avec l'ipilimumab que l'on ne retrouve pas avec les autres inhibiteurs (150).

Ils sont encore plus fréquents et apparaissent encore plus vite en cas d'utilisation conjointe d'anti CTLA-4 et d'anti-PD1.

D'autres effets peuvent également survenir comme des gastrites ulcérées, des aphtes buccaux, des perforations du colon etc ... mais ne seront pas décrits.

L'apparition d'une diarrhée n'est pas nécessairement due au traitement. Il convient avant tout d'éliminer tout risque d'infection, par la réalisation d'une coproculture, notamment par *clostridium difficile*.

La prise en charge de cette toxicité est détaillée dans la figure 46.

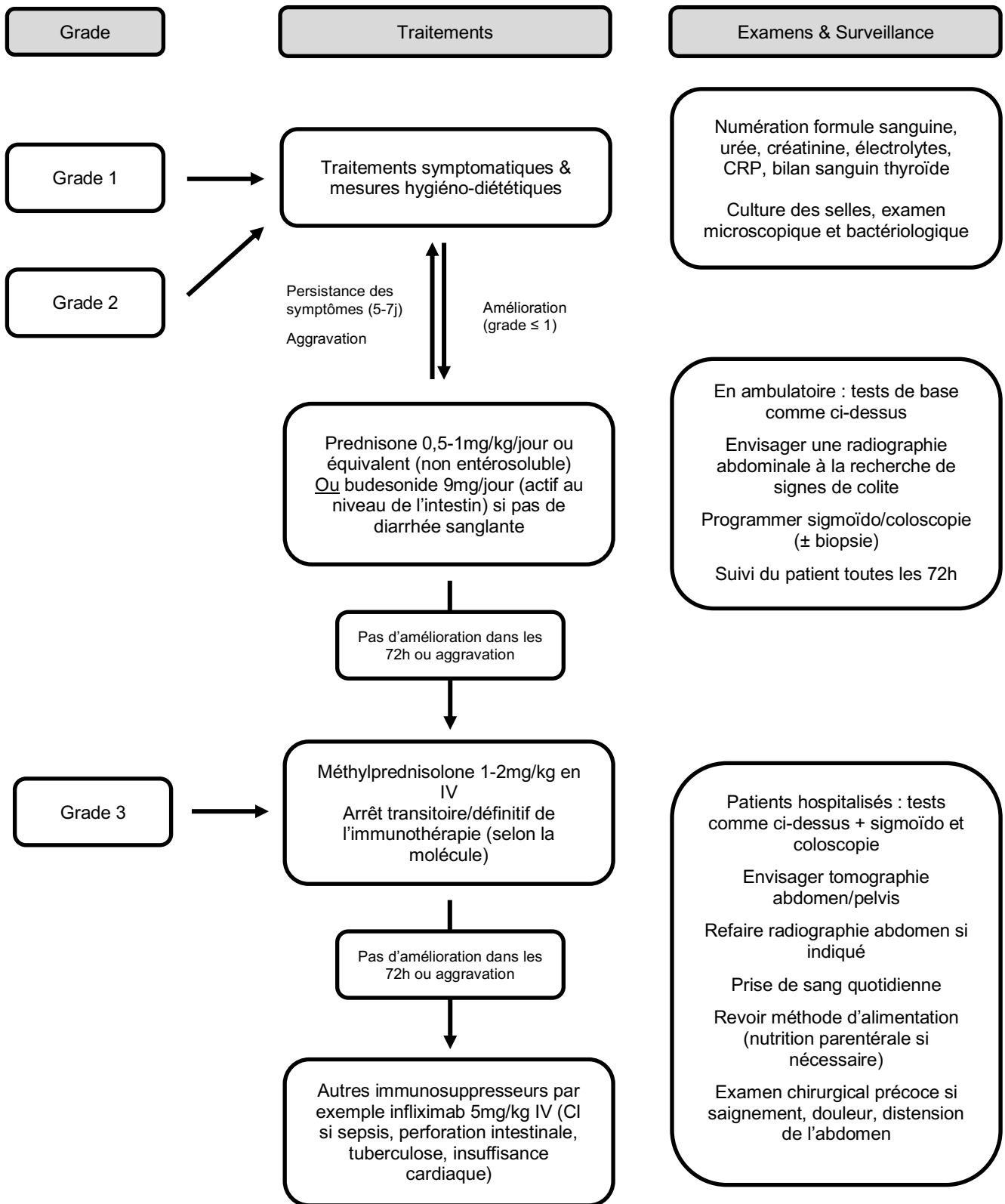


Figure 46 : Prise en charge des diarrhées et colites d'origine immunologique

Source : (127) (151)

Dans les diarrhées de grade 1, on peut notamment citer le lopéramide comme principal traitement. Il peut être délivré au patient dans des cas ne nécessitant pas de corticothérapie (qui reste le traitement de référence). Le lopéramide est un anti-diarrhéique ayant une activité anti-sécrétoire et ralentisseur du transit. Sa posologie est de 1 à 2 gélules d'emblée, puis 1 gélule à chaque nouvelle diarrhée sans dépasser 8 gélules par jour.

Concernant la corticothérapie il convient de rappeler quelques notions importantes. Le traitement ne doit jamais être interrompu brutalement (sauf dans des cas d'utilisation durant moins de 10 jours maximum) afin d'éviter tout effet rebond et afin de permettre une reprise de l'activité surrénalienne et donc une production endogène de cortisol. Le schéma de décroissance dépend essentiellement de la dose, de la durée du traitement et de la maladie. La réduction doit être en moyenne de 10% tous les 8 à 15 jours. Il convient d'écarter toute trace d'un foyer infectieux avant la prise d'une corticothérapie (dans la mesure du possible). En cas de prise prolongée une supplémentation en calcium et vitamine D pourra être instaurée chez le patient afin de limiter tout risque d'ostéoporose. De plus une surveillance accrue de sa glycémie sera mise en place, les corticoïdes ayant un effet hyperglycémiant, ainsi que de sa tension artérielle à la recherche de poussée hypertensive. Ces surveillances seront renforcées si le patient est hypertendu avant le traitement ou diabétique.

Il faut associer aux traitements médicamenteux des règles hygiéno-diététiques (tableau 38) qui pourront être rappelés facilement au comptoir. L'un des risques principaux est le risque de déshydratation, qui peut survenir très rapidement et avoir des lourdes conséquences. Il est donc très important de rappeler au patient de boire régulièrement, même s'il n'en ressent pas l'envie, et en petite quantité tout au long de la journée (idéalement 2 litres de boisson par jour : eau, tisane, bouillon, soupe). Il faut éviter les boissons pouvant aggraver les parois intestinales ou accélérer le transit comme les sodas, le café, les boissons glacées ou le vin.

L'apport protéique doit rester suffisant afin d'éviter toute déperdition musculaire. A cela peut s'ajouter un apport de féculents qui permet d'apporter des glucides lents tout en étant très pauvre en fibres (les fibres augmentent le transit et donc la fréquence des selles).

Groupe d'aliments	Aliments conseillés	Aliments à éviter
Produits laitiers	<ul style="list-style-type: none"> • Yaourt nature • Fromage blanc • Fromage à pâte dure 	<ul style="list-style-type: none"> • Tous les laits • Crème dessert • Fromage à forte teneur en matière grasse
Viandes – Poissons – Œufs	<ul style="list-style-type: none"> • Toutes les volailles • Le veau & le bœuf • Jambon blanc • Tous les poissons • Œufs 	<ul style="list-style-type: none"> • Mouton & agneau • Viandes et poissons fumés • Viandes et poissons panés • Charcuterie • Fritures • Plats en sauce

Féculents	<ul style="list-style-type: none"> • Pâtes, riz, semoule et pomme de terre 	<ul style="list-style-type: none"> • Les légumineuses (lentilles, haricots rouges et blancs, pois chiches) <ul style="list-style-type: none"> • Le pain complet • Toutes les céréales • Les frites, les chips, les plats cuisinés du commerce, les viennoiseries, les pâtisseries
Légumes	<ul style="list-style-type: none"> • Carotte, courgette, betterave, aubergine, haricots verts • Eviter de les manger cru 	<ul style="list-style-type: none"> • Tous les autres légumes
Fruits	<ul style="list-style-type: none"> • Banane, coing, poire si possible en compote ou mi-cuit 	<ul style="list-style-type: none"> • Tous les autres fruits y compris les fruits secs • Les amandes, les noix, les noisettes et tous les autres oléagineux
Matières grasses	<ul style="list-style-type: none"> • Huile végétale : olive, colza, soja ... 	<ul style="list-style-type: none"> • Matières grasses cuites <ul style="list-style-type: none"> • Grosses quantités • Graisses cachées • Mayonnaise et autres sauces <ul style="list-style-type: none"> • Crème fraîche
Boissons	<ul style="list-style-type: none"> • Eau classique 	<ul style="list-style-type: none"> • Eaux riches en magnésium (Hépar, Contrex) • Soda, café, thé, jus de fruits froids
Autres	<ul style="list-style-type: none"> • Thym, cumin, laurier 	<ul style="list-style-type: none"> • Epices, poivres, cornichons <ul style="list-style-type: none"> • Moutarde • Vinaigre

Tableau 38 : Liste non exhaustive des aliments à privilégier/à éviter en cas de diarrhée

Source : (152)

III.9.2.3. Toxicité endocrinienne

Cette toxicité est plus fréquente dans le cadre d'un traitement par anti PD-1 ou par association d'un anti PD-1 avec un anti CTLA-4. Elle survient en général un peu après la 6^{ème} semaine de traitement (ce temps d'apparition est considérablement abaissé dans le cas d'une association de traitements comme le montre la figure 34). Le risque de survenue d'endocrinopathie étant

plus important en début de traitement, il justifie une surveillance étroite au cours des 6 premiers mois de traitement.

Elle peut se manifester par une hypophysite, une thyroïdite et plus rarement par un diabète ou une insuffisance surrénalienne primaire. Seule la thyroïdite sera abordée par la suite car il s'agit de l'atteinte la plus fréquente.

Elle se manifeste essentiellement par deux effets : une hypo ou une hyperthyroïdie. L'hypothyroïdie étant l'atteinte la plus fréquemment retrouvée. L'hyperthyroïdisme est souvent transitoire et peut précéder une hypothyroïdie.

Il s'agit principalement de thyroïdites inflammatoires silencieuses induites par les lymphocytes T, qui se traduisent cliniquement par une phase de thyrotoxicose (ce qui correspond à l'ensemble des troubles liés à une hyperthyroïdie) suivie d'une hypothyroïdie.

Ces pathologies présentent des aspects cliniques qui doivent alerter le professionnel de santé. Un simple bilan sanguin permet de poser un diagnostic.

Il est important de connaître les principaux signes d'une dysthyroïdie (tableau 39). Au comptoir, si un patient sous immunothérapie, nous parle d'une prise de poids non justifié (sans modification du régime alimentaire ou de l'activité sportive par exemple) ou bien d'une fatigue latente etc ... nous devons être en mesure de détecter ces symptômes et de le conseiller à aller voir rapidement son médecin afin qu'un bilan sanguin soit réalisé.

	Hypothyroïdie	Hyperthyroïdie
	Diminué	Augmenté
	Frilosité	Thermophobie
	Hyposudation	Hypersudation
Métabolisme basal	Anorexie	Hyperphagie
	Prise de poids	Perte de poids
	Hypotonie	Hypertonie, tremblements
	Syndrome dépressif	Nervosité, agressivité, hyperémotivité
Système digestif	Constipation	Diarrhée
	Cheveux secs, cassants	Cheveux gras
Phanères, peau	Dépilation massive	
	Ongles cassants	
	Myxoedème	

Système cardio-vasculaire	Bradycardie	Tachycardie
	Troubles du rythme	

Tableau 39 : Principaux signes d'une hyper/hypothyroïdie

Source (153)

Un autre signe, relativement connu, est l'apparition d'un goitre chez le patient. Il s'agit d'un signe que l'on peut aussi bien retrouver dans une hyper que dans une hypothyroïdie. Le goitre correspond à une augmentation du volume de la thyroïde ce qui peut la rendre ainsi visible à l'œil nu.

Dans tous les cas le diagnostic ne peut être uniquement clinique et un bilan sanguin sera réalisé afin de doser la TSH (*thyroid stimulating hormon*).

Avant de démarrer le traitement un bilan hormonal sera effectué afin de s'assurer de sa normalité. Il est également utile pour suivre l'évolution des paramètres hormonaux au cours du traitement.

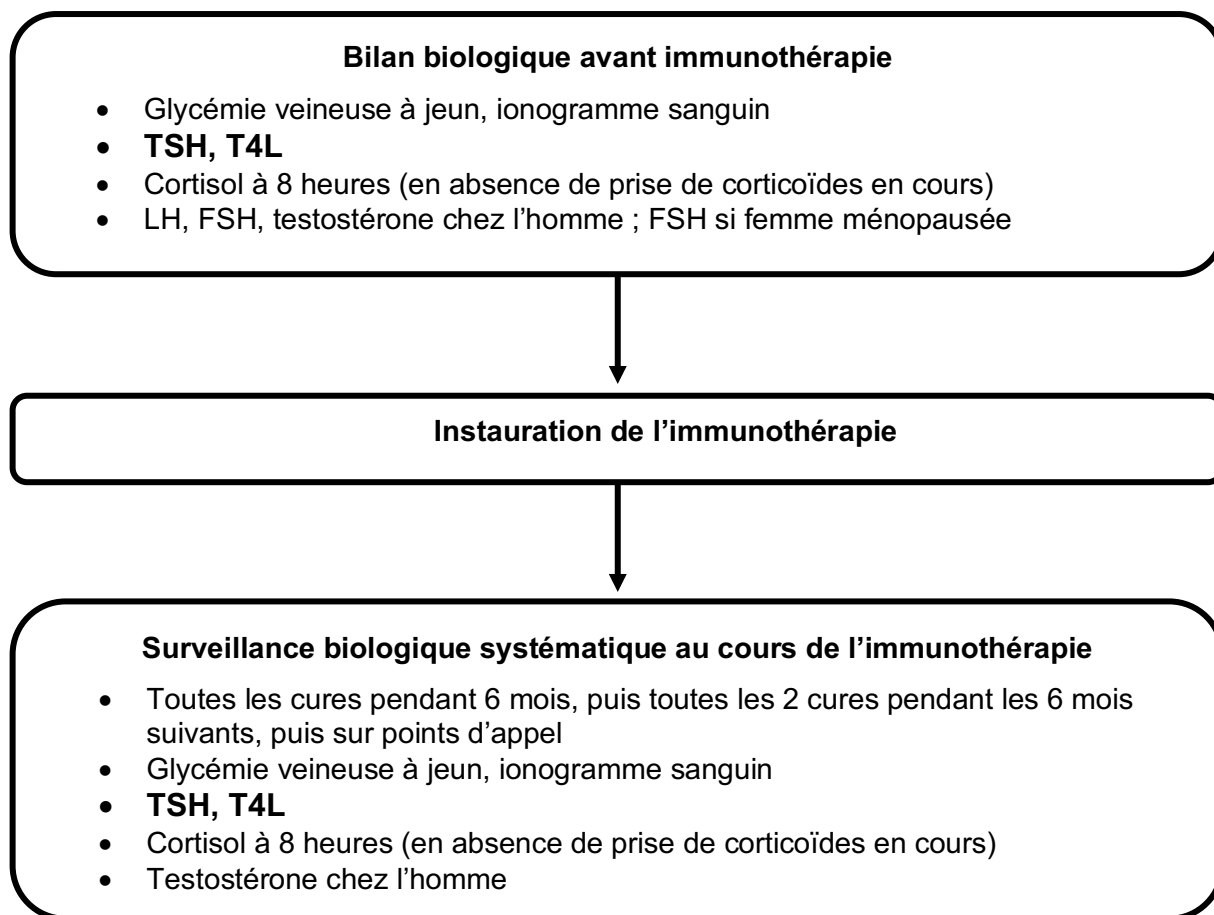


Figure 47 : Bilan biologique endocrinien à réaliser avant et pendant une immunothérapie

Source : (154)

La stratégie thérapeutique (figure 48) repose le plus souvent sur une surveillance étroite grâce au bilan sanguin, associée ou non à un traitement médicamenteux : soit symptomatique en cas de thyrotoxicose, soit par une supplémentation à base de lévothyroxine en cas d'hypothyroïdie symptomatique ou de TSH > 10mUI/L.

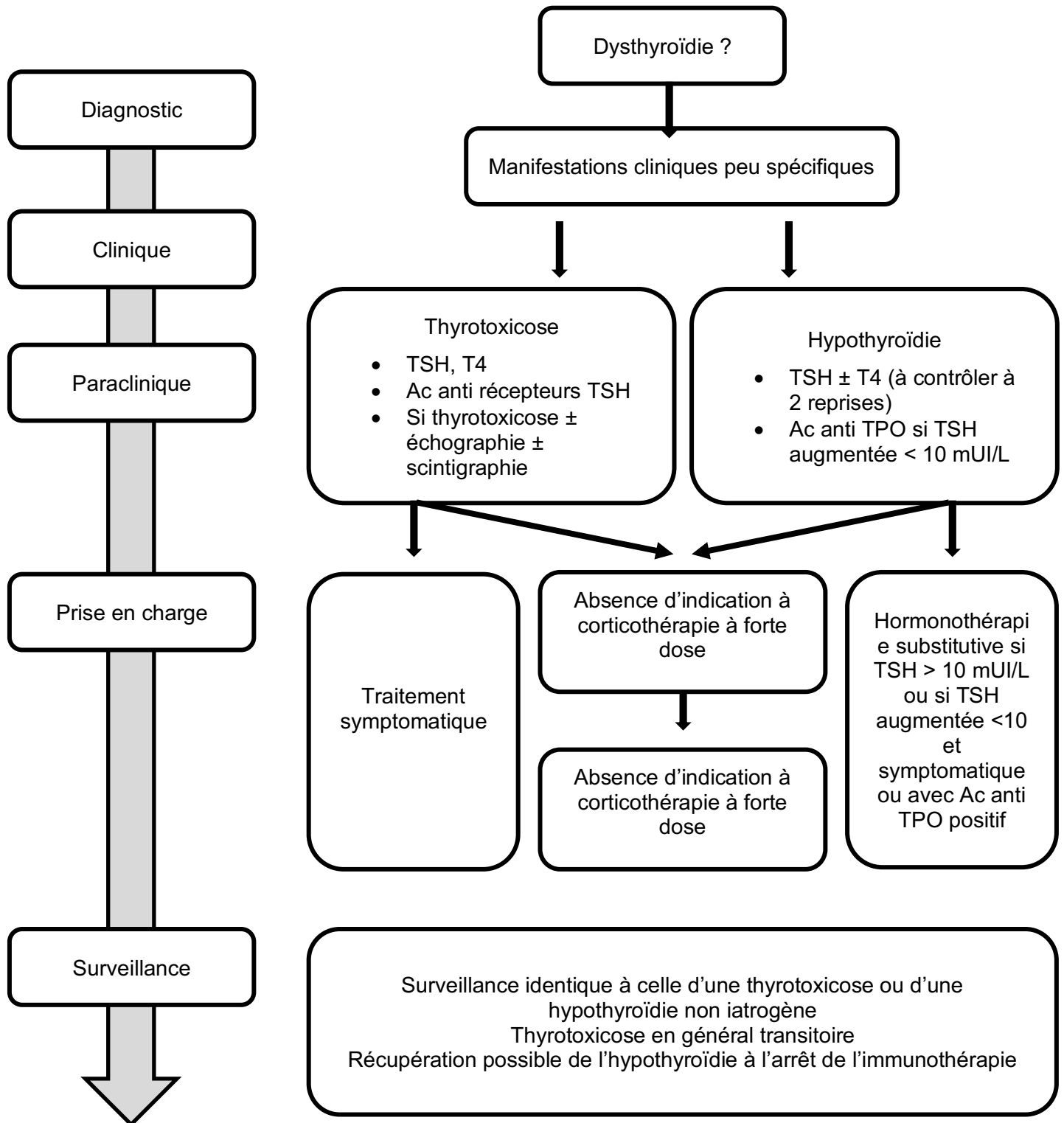


Figure 48 : Prise en charge des dysthyroïdies d'origine immune d'après le consensus de la Société française d'Endocrinologie (2018)

Source : (154)

Contrairement aux recommandations que l'on peut trouver dans le Vidal, la Société Française d'Endocrinologie nous dit que « L'apparition d'une dysfonction thyroïdienne ne doit pas faire interrompre l'immunothérapie, ces dysfonctions étant dans la majorité des cas transitoires, faciles à traiter et de faible gravité. En cas de thyrotoxicose ou d'hypothyroïdie sévère, l'immunothérapie peut être reportée, mais ne doit en aucun cas être définitivement contre-indiquée. » (130)

L'évolution de l'hypothyroïdie à la fin du traitement est totalement imprévisible. Au moment de l'arrêt, il peut être envisagé un arrêt progressif de la lévothyroxine sous surveillance clinique et de la TSH.

La lévothyroxine, que l'on retrouve essentiellement sous sa forme sodique, est retrouvée dans plusieurs médicaments. Nous pouvons citer par exemple le Lévothyrox[®], la L-thyroxin henning[®], Euthyral[®] (ou elle est associée à de la liothyronine) etc ... Il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire que la différence entre dose efficace et dose toxique est très faible. L'ajustement de son dosage doit donc être très fin et se fait le plus souvent par pallier de 12,5 µg (voir de 25 µg).

Il existe différentes interactions avec ce traitement susceptible de modifier sa concentration sanguine et donc ses effets. Des interactions médicamenteuses sont susceptibles de survenir, et devront être prises en charge au cas par cas en fonction des patients et de leurs traitements. La liste est relativement longue et ces interactions ne seront pas détaillées.

En dehors des interactions médicamenteuses, un grand nombre d'autres produits peuvent interagir avec la molécule. On peut par exemple citer l'interaction avec le soja : des études ont montré que les produits à base de soja pourraient augmenter les besoins quotidiens en lévothyroxine. Il convient donc d'être vigilant avec des patients souhaitant modifier certaines habitudes alimentaires ou demandant des conseils sur des produits contenant du soja (qui sont de plus en plus nombreux y compris dans la grande distribution).

Le café semblerait également diminuer l'absorption de la lévothyroxine. On conseillera donc au patient de prendre son traitement avec de l'eau, et de séparer la prise de café d'au moins 1 heure. (153)

Il est également très important d'expliquer la nécessité de prendre son médicament quotidiennement (en rappelant l'importance de ce traitement et donc de son observance), le matin et à jeun. En effet l'alimentation est susceptible de modifier l'absorption de ce médicament.

III.9.2.3.1. Exemple d'un cas de dysthyroïdie immune rapporté au CRPV de Limoges

Ce cas a été rapporté au CRPV de Limoges le 21/06/2018 pour une suspicion d'hypothyroïdie.

Age	Sexe	Taille	Poids	Antécédents
55 ans	Masculin	175 cm	75kg	Mélanome Métastases des ganglions lymphatiques Radiothérapie

Tableau 40 : Présentation générale du patient (1)

Le patient est traité dans le cadre d'un mélanome primitif muté BRAF non retrouvé, avec métastases ganglionnaires. Le patient a été traité par radiothérapie puis par thérapies ciblées à base de Zelboraf et Cotellic mais a connu un échappement thérapeutique.

A la suite de cela le patient a reçu un nouveau traitement à base de **Keytruda** (225mg en IV) à compter du 16/08/2017.

Lors de la 14^{ème} cure (24/05/18) apparition d'une hyperthyroïdie asymptomatique n'ayant pas entraîné de modification thérapeutique. A la 15^{ème} cure, apparition d'une hypothyroïdie asymptomatique.

14 ^{ème} cure	
TSH (Normale : 0,3 – 6 µU/mL)	0,05 µU/mL
T4L (Normale : 10 – 23 pmol/L)	41,5 pmol/L
15 ^{ème} cure	
TSH (Normale : 0,3 – 6 µU/mL)	33 µU/mL
T4L (Normale : 10 – 23 pmol/L)	3,1 pmol/L

Tableau 41 : Résultats biologiques endocriniens du patient au cours du traitement par Keytruda®

TSH = thyroestimuline
T4L = Tétraiodothyronine libre

A la suite de la 15^{ème} cure le patient est adressé à un endocrinologue qui décide de mettre en place un traitement hormonal substitutif à base de lévothyrox 25 µg. Au moment de la déclaration au CRPV la pathologie n'était toujours pas résolue et le patient était toujours sous lévothyrox.

Concernant le lien entre le traitement et l'apparition de l'hypothyroïdie, voici les résultats fournis par le CRPV de Limoges :

Keytruda						
Du – Au	Durée	C	S	B	I	OMS
216/08/17 – en cours	108 jours	C2	S1	B3	I1	Suspect

Tableau 42 : Résultats fournis par le CRPV de Limoges

C : chronographie (de 0 à 3) ; C2 = chronologie plausible
S : sémiologie (de 1 à 3) ; S1 = Sémiologie douteuse

I : imputabilité (de 0 à 4) ; I3 = imputabilité intrinsèque douteuse (calculée en fonction de C et S)
B : bibliographie (de 0 à 3) ; B3 = effet notoire du médicament, décrit dans un ouvrage de référence (correspond à l'imputabilité extrinsèque)

OMS : imputabilité OMS de 3 types : suspect, suspect via une interaction, concomitant

III.9.2.4. Toxicité hépatique

La prévalence par rapport aux autres toxicités est ici beaucoup plus faible (5 à 10% sous anti CTLA-4, moins de 5% sous anti-PD1, elle est majorée en cas d'association) (150).

Elle est le plus souvent asymptomatique, mais des cas d'hépatites fulminantes ont déjà été rapportés dans la littérature (0,4% des patients d'après la base de données Vigilyze de l'OMS (128)). Le délai d'apparition est en général de 6 à 14 semaines après instauration, mais des cas ont été décrits plus d'un an après le début du traitement.

La première démarche de diagnostic est une nouvelle fois le diagnostic d'exclusion, c'est-à-dire éliminer la présence de tout type de virus pouvant entraîner une altération hépatique (comme le virus des hépatites), une éventuelle hépatite auto-immune, une altération des voies biliaires (par imagerie), syndrome métabolique etc ... (figure 49)

Les historiques médicamenteux et personnel du patient (alcoolisme ?) devront également être étudiés.

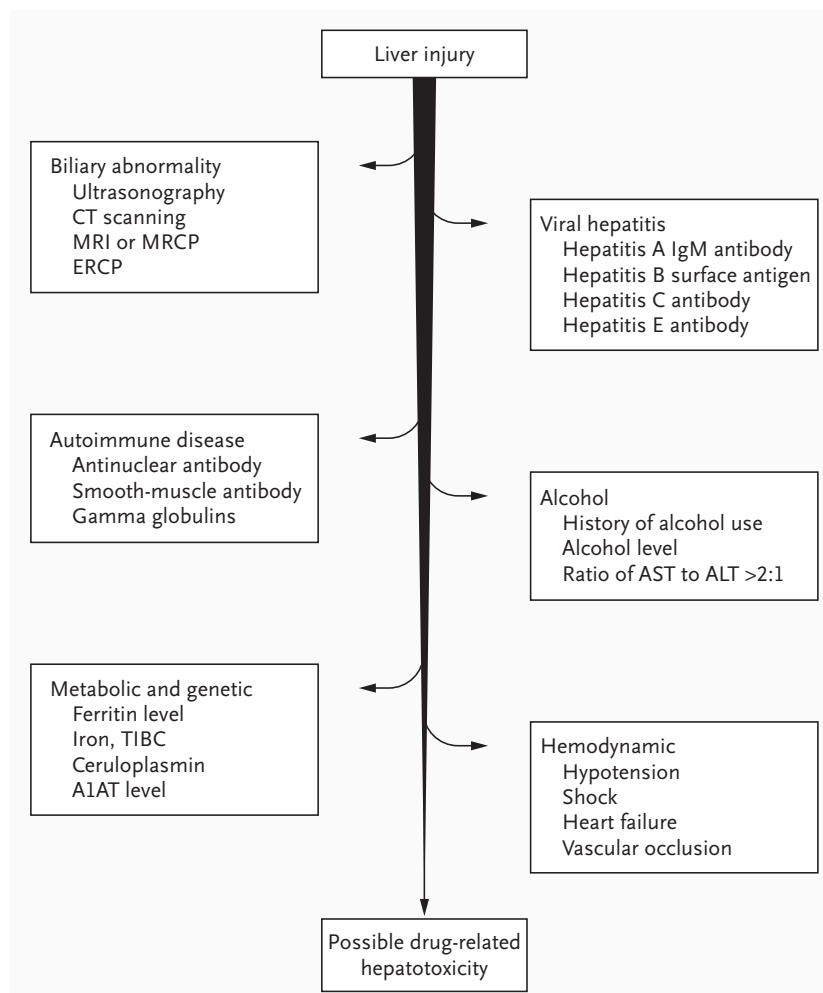


Figure 49 : Diagnostic d'une toxicité hépatique liée au médicament

Source : (155)

Un bilan biologique et morphologique sera réalisé. Une biopsie sera discutée au cas par cas, afin de pouvoir réaliser une étude histologique. On peut ainsi retrouver chez certains patients

un granulome en anneau de fibrine, qui est une lésion typique (156). Elle permet notamment de différencier cette toxicité hépatique d'une hépatite auto-immune, car bien que les deux fassent intervenir le système immunitaire, les caractéristiques histologiques sont différentes.

L'évaluation de la gravité de l'hépatite repose sur l'évaluation des marqueurs biologiques du foie (comme les ASAT, ALAT, la bilirubine ...) via la classification CTCAE. Les hépatologues préfèrent utiliser la classification *drug-induced liver injury network* afin de différencier les divers grades d'hépatites.

La prise en charge d'une toxicité hépatique est détaillée dans le tableau 43.

Grade	Prise en charge	Immunothérapie & Surveillance
Grade 1 ALAT, ASAT > LSN - 3x LSN	Pas de corticoïdes	Nouveau bilan dans une semaine
Grade 2 ALAT, ASAT > 3 – 5x LSN	SI ALAT, ASAT augmenté au prochain bilan → corticoïdes à 0,5-1 mg/kg/jour Si retour grade 1, décroissance corticoïdes sur 4 à 6 semaines	Bilan tous les 3 jours Suspension transitoire du traitement jusqu'à retour au grade 1 et suspension corticoïdes
Grade 3 ALAT, ASAT > 5 – 20x LSN	ALAT, ASAT < 400 UI/L et bilirubine/INR/albumine normaux : prednisolone en voie orale à 1 mg/kg/jour ASAT, ALAT > 400 UI/L ou bilirubine/INR/albumine élevés : méthylprednisolone en IV à 2 mg/kg/jour Décroissance corticoïdes sur 4 à 6 semaines si retour grade 2	Bilan quotidien Suspension du traitement, réintroduction discutée au cas par cas.
Grade 4 ALAT, ASAT > 20x LSN	méthylprednisolone en IV à 2 mg/kg/jour Discussion pour introduction d'un 2 ^{ème} traitement immunosuppresseur / traitement alternatif	Traitement définitivement arrêté

Tableau 43 : Recommandation de l'ESMO dans la prise en charge des hépatites liées aux traitements d'immunothérapie

LSN : Limite supérieur de la normale

Source : (127)

III.9.2.4.1. Exemple d'un cas d'hépatite d'origine immune rapporté au CRPV de Limoges

Ce cas a été notifié au CRPV de Limoges le 29/05/2018 pour une suspicion d'hépatite immune.

Age	Sexe	Taille	Poids	Antécédents
65 ans	Masculin	177 cm	101,4 kg	Mélanome nodulaire Lymphocèle Arythmie complète par fibrillation auriculaire Hypertension artérielle Crise de goutte Allergie médicamenteuse

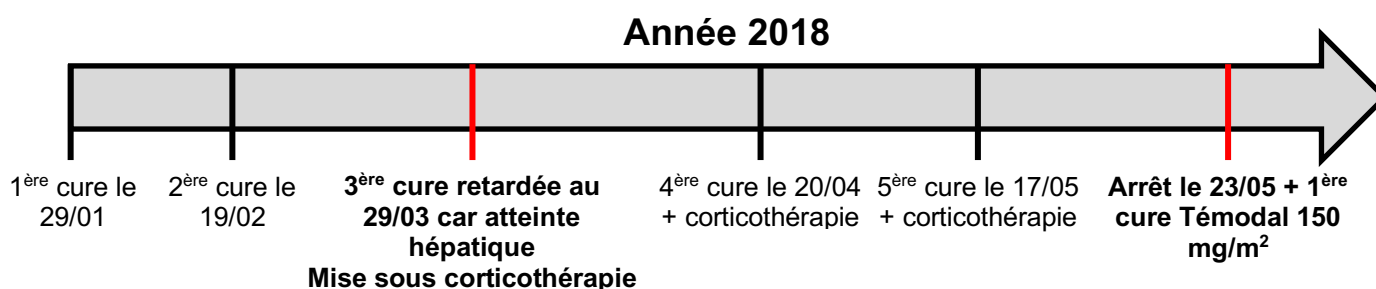
Tableau 44 : Présentation générale du patient (2)

Ce patient est traité pour un mélanome nodulaire ulcéré du flanc gauche de stade IVc, évoluant depuis Juin 2017, avec extension locorégionale :

- Breslow 6,5mm
- BRAF non muté ; NRAS muté
- Ganglion sentinelle positif ayant conduit à un curage ganglionnaire

Le patient est traité par association **Opdivo®** (105mg en IV) + **Yervoy®** (300mg en IV).

A côté de ce traitement le patient a comme autres thérapeutiques : Diffu-K, Esoméprazole, Prednisolone, Codoliprane, Xarelto, Flécaïne et Irbésartan.



Lors de l'hospitalisation pour la 3^{ème} cure, on note une perturbation importante du bilan hépatique avec suspicion d'hépatite immuno-allergique.

	30/01/2018	22/02/2018	14/03/2018	17/04/2018
ASAT (LSN < 35)	19 UI/L	48 UI/L	755 UI/L	52 UI/L
ALAT (LSN < 45)	22 UI/L	77 UI/L	1254 UI/L	86 UI/L

PAL (LSN < 100)	64 UI/L	72 UI/L	111 UI/L	-
LDH (LSN < 248)	227 UI/L	362 UI/L	728 UI/L	-

Tableau 45 : Résultats biologiques du patient au cours du traitement par Yervoy® + Opdivo®

ASAT : aspartates aminotransférases
ALAT : alanines aminotransférases
PAL : phosphatases alcalines
LDH : lactates déshydrogénases
LSN : Limite supérieure de la normale

Un TEP scan a été réalisé en plus, montrant une évolution de la maladie avec présence de métastases notamment hépatiques. La sérologie virale était négative.

Il y a eu mise en place d'un traitement correctif pour la 3^{ème} cure : instauration de prednisolone à 100mg/j (soit environ 1mg/kg/jour). A l'arrêt du traitement le patient est mis sous Témodal® -témzolomide. Il s'agit d'un agent alkylant indiqué normalement dans les cas de gliomes malins tel que le glioblastome multiforme ou l'astrocytome anaplasique. Dans ce cas il est probablement donné au patient dans le cadre de métastase(s) cérébrale(s).

Concernant le lien entre le traitement et l'apparition de l'hépatite, voici les résultats fournis par le CRPV de Limoges :

Opdivo						
Du – Au	Durée	C	S	B	I	OMS
29/01/18 – 17/05/18	108 jours	C3	S1	B3	I3	Suspect
Yervoy						
Du – Au	Durée	C	S	B	I	OMS
29/01/18 – 17/05/18	108 jours	C3	S1	B3	I3	Suspect

Tableau 46 : Résultats du CRPV de Limoges sur l'imputabilité du traitement

C : chronographie (de 0 à 3) ; C3 = chronologie vraisemblable
S : sémiologie (de 1 à 3) ; S1 = Sémiologie douteuse-
I : imputabilité (de 0 à 4) ; I3 = imputabilité intrinsèque vraisemblable (calculée en fonction de C et S)
B : bibliographie (de 0 à 3) ; B3 = effet notoire du médicament, décrit dans un ouvrage de référence
(correspond à l'imputabilité extrinsèque)
OMS : imputabilité OMS de 3 types : suspect, suspect via une interaction, concomitant

III.9.3. Le patient cancéreux à l'officine

Le mot cancer est un mot qui fait peur pour la personne lambda. Il ne s'agit pas d'une pathologie classique, et elle est souvent associée à la notion de décès (bien que les progrès de la médecine ne cessent de se poursuivre). L'approche de ces patients, par le médecin, le pharmacien, les infirmiers ... ne peut donc pas être identique à celle d'un patient souffrant d'une pathologie aigue ou chronique comme un diabète, un asthme ...

Dans la majorité des cas le cancer est une pathologie traitée en milieu hospitalier, qui nécessite la coordination et l'intervention de plusieurs professionnels de santé dans le but d'obtenir la meilleure prise en charge de la pathologie mais également, la meilleure prise en charge du patient dans sa globalité.

Certains soins ne nécessitent qu'une courte hospitalisation, comme dans notre cas les différentes injections d'immunothérapie (qui nécessitent de passer une nuit à l'hôpital), ce qui permet au patient de ne pas être continuellement en milieu hospitalier.

Cependant entre chaque injection, les patients sont amenés à voir d'autres professionnels de santé, comme le pharmacien d'officine, dans le but de récupérer un éventuel traitement contre un effet indésirable (dans notre cas ce sera le cas en cas d'EI de faible grade, les plus hauts nécessitant plus souvent une hospitalisation). Les patients peuvent également venir plus spontanément afin de demander certains conseils à l'équipe officinale que ce soit dans la prise de certains traitements, mais également pour certains produits de confort. Parfois, le patient a même juste besoin de sortir de chez lui, de venir parler de sa maladie à quelqu'un d'autre. Le pharmacien représente un véritable carrefour dans le parcours de soin du patient (figure 50).

L'accompagnement du patient cancéreux englobe donc différents aspects :

- Un aspect scientifique dans la connaissance du traitement du patient et dans les conseils à lui apporter, mais également dans la surveillance et dans la détection de certains signes cliniques évocateurs d'un effet indésirable
- Un aspect plus humain, car nous nous devons d'être à l'écoute du patient (et cela peut être très important pour détecter un éventuel effet indésirable du traitement). Bien que très répandu, le cancer n'est pas un sujet facile à aborder, du moins pour certains patients. La perception et le ressenti de cette maladie est propre à chaque patient. Nous devons donc nous adapter au patient que nous avons face à nous, et non l'inverse, et surtout faire preuve d'empathie.
- L'accompagnement du patient tout au long de l'évolution de sa maladie et/ou de son traitement fait également parti de nos devoirs.

Par ailleurs le rôle du patient est extrêmement important car il doit adhérer à son traitement et doit être acteur de sa propre prise en charge.

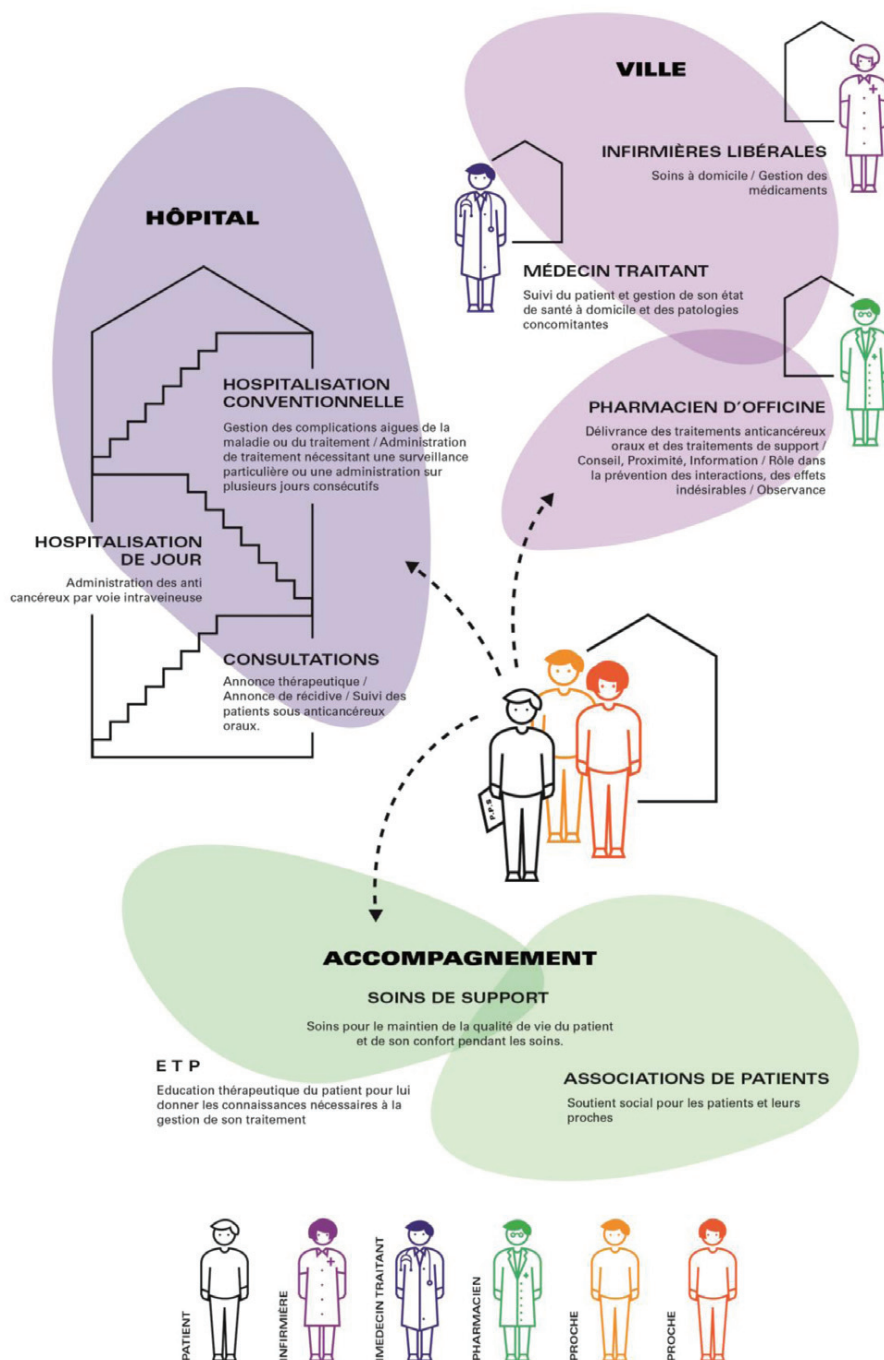


Figure 50 : Mise en place des soins : articulation entre l'hôpital et le domicile

Source : (157)

Pour renforcer le rôle du pharmacien d'officine dans l'entourage du patient cancéreux, et en accord avec les nouvelles missions, des entretiens pharmaceutiques destinés aux patients sous anticancéreux oraux devraient voir le jour à la fin du premier trimestre 2020. Ils seraient susceptibles de concerner 537 000 personnes (158). Les patients sous immunothérapie ne seront probablement pas éligibles à ces entretiens pour le moment, mais s'ils sont pertinents,

on peut imaginer qu'ils soient ouverts et élargis à un plus grand nombre de patients dans le futur.

Dans le cas du mélanome, l'une des premières missions du pharmacien est la prévention auprès des personnes qui rentrent dans son officine. Il s'agit d'un sujet facile à aborder au comptoir, notamment en période estival. Il faudra rappeler les gestes préventifs à mettre en œuvre, que nous avons détaillé auparavant, et insister sur le risque encouru en cas de « mauvaise » exposition solaire. Tous les patients sont concernés par cette problématique, des plus jeunes aux personnes les plus âgées (même s'ils sont moins à risques), qu'ils soient en bonne santé ou non. Attention également aux patients prenant un traitement photosensibilisant, par exemple un adolescent prenant un traitement par isotrétinoïne pour le traitement de son acné durant plusieurs mois voire plusieurs années.

Pour rappel, voici une liste des principales familles médicaments photosensibilisants fournis par le CRPV de Rouen (159) :

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Antiépileptiques
- Statines
- Diurétiques (sulfamide, triamtère)
- Antidépresseurs
- Antiparasitaires comme les antipaludéens (chloroquine et hydroxychloroquine)
- Antiarythmiques comme l'Amiodarone
- Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
- Antibiotiques (quinolones, fluoroquinolones, tétracyclines, sulfamides, antibactériens)
- Anticancéreux
- Antifongiques
- Inhibiteurs calciques
- Neuroleptiques (chlorpromazine, phénothiazine)
- Antitussifs (oxomémazine)
- Anxiolytiques
- Fibrates
- Antiacnéiques (isotrétinoïne)
- Inhibiteurs de la pompe à protons (omeprazole, pantoprazole, ...)
- Antidiabétiques oraux notamment les sulfamides hypoglycémiantes comme le glimépiride ou le glibenclamide

Le pharmacien peut également alerter le patient sur la nécessité de se faire dépister régulièrement (au moins une fois par an) en allant voir un dermatologue afin de faire examiner ses grains de beauté. Il peut également expliquer au patient la règle ABCDE, qui permet une surveillance par le patient et son entourage. En cas de doute il pourra avertir rapidement un dermatologue et ainsi, si besoin, bénéficier d'une prise en charge précoce.

Un groupement pharmaceutique a lancé au cours de l'année 2018 un service de prévention et de dépistage des mélanomes en officine. Pour cela, rien de bien compliqué. En cas de doute de la part du patient sur un grain de beauté, le pharmacien peut réaliser des clichés de ce dernier à l'aide d'un dermatoscope, qui seront ensuite envoyés, de manière sécurisée, à un dermatologue. Ce dernier rend un avis médical sous une quinzaine de jours. Ce groupement propose ce service en partenariat avec le syndicat national des dermatologues-vénérologues (SNDV). Cependant, ce nouveau service fait beaucoup débat et une majorité de dermatologues y sont opposés (160) (161).

Conclusion

Depuis les années 1980, l'incidence du mélanome ne cesse d'augmenter en France et ce, malgré le fait que notre connaissance de cette pathologie ne cesse de s'améliorer. Il s'agit d'un cancer redoutable mais dont le diagnostic est simple et accessible à tous.

Le traitement de ce cancer repose avant tout sur la chirurgie notamment à un stade localisé. Mais son fort potentiel métastatique constitue un grand danger pour le patient non dépisté à temps, d'autant plus que jusqu'à récemment les formes avancées présentaient un pronostic très mauvais. En effet il s'agit d'un cancer qui répond très mal aux chimiothérapies classiques ou à la radiothérapie.

Heureusement, l'amélioration considérable de la compréhension des mécanismes biologiques et moléculaires a permis l'apparition de nouvelles thérapies. Ainsi sont apparues il y a quelques années les thérapies ciblées. La première molécule, le vémurafénib, est arrivée sur le marché au cours de l'année 2012. Avec elle de nouveaux espoirs de prise en charge et de survie sont apparus avec l'association anti-BRAF et anti-MEK.

Plus récemment encore les inhibiteurs de checkpoints ont bouleversé l'approche de cette maladie et ont ouvert une nouvelle voie dans le traitement du mélanome mais de façon plus globale dans le traitement des cancers. En effet, bien que la première molécule ait été formulée au départ dans le cadre du traitement du mélanome nous constatons désormais que les indications de ces molécules ne cessent de s'étendre à d'autres types de cancer.

Ces molécules ont révolutionné l'histoire du traitement du mélanome avec l'avènement des thérapies ciblées mais plus encore avec les immunothérapies de type anti-PD1, car nous sommes face à des patients pouvant répondre à long terme, et gardant une qualité de vie tout à fait correcte en comparaison à la chimiothérapie. L'espoir avec les immunothérapies est de rendre le cancer au même stade qu'une maladie chronique.

Le nombre d'essais cliniques en cours portant sur de nouvelles molécules d'immunothérapies ou sur l'élargissement des indications de celles existantes prouvent la très grande importance de ces thérapies, et la place de plus en plus importante qu'elles vont occuper dans les années à venir.

Cependant, malgré le progrès énorme apportée par ces molécules, ces traitements pourraient encore être améliorés notamment en réussissant à identifier des biomarqueurs prédictifs afin de pouvoir prédire la réponse d'un patient et ainsi limiter l'apparition d'effets indésirables. De nouvelles associations de molécules sont également à l'essai afin d'augmenter les taux de réponse et donc la survie des patients tout en limitant au maximum la toxicité.

Le rôle du pharmacien d'officine vis-à-vis de ces traitements est encore limité notamment car il s'agit de médicaments hospitaliers et que la gestion de leur toxicité, d'un nouveau genre, relève bien souvent du médecin. Mais il est important d'être formé à ces thérapeutiques, car elles seront surement disponibles en officine dans quelques années, et qu'il est crucial de pouvoir conseiller et orienter le patient en cas d'effet indésirable. L'immunothérapie va sans doute prendre une place de plus en plus importante dans le traitement des cancers et donc il faut connaître ces médicaments.

Notre rôle est par contre extrêmement important dans le cadre de la prévention du mélanome. Nous devons rappeler les bons gestes à adopter en cas d'exposition solaire, surtout dans le

cadre de jeunes enfants, mais également parler du dépistage et des règles pouvant participer à l'auto-surveillance.

Grâce aux progrès technologiques, le pharmacien aura peut-être un rôle à jouer à l'avenir dans le dépistage notamment en zone de sous-densité médicale. Nous voyons que cela commence déjà à se développer dans certaines régions de France. Cette pratique pourrait éventuellement rentrer dans le cadre des nouvelles missions qui nous sont confiées. Sans nous substituer au médecin nous pourrions peut être jouer un rôle plus important dans la prévention et le dépistage de cette pathologie.

Références bibliographiques

1. Institut National du Cancer. Evolution de l'incidence estimée du mélanome cutané de 1980 à 2012 - Nombre de cas et taux standardisé monde [Internet]. 2017 [cité 27 nov 2019]. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Fiches-Indicateurs/Localisation-Melanome-cutane/Evolution-de-l-incidence-estimee-par-localisation-cancereuse-selon-le-sexe-de-1980-a-2012-Nombre-de-cas-et-taux-standardise-monde#donnees>
2. Chevallier J. Histoire du mélanome cutané : de la mélanose de Laennec à la fin du XX e siècle. *Ann Dermatol Vénéréologie*. août 2017;144(8-9):545-57.
3. Hung-Viet Tran. Caractérisation des propriétés mécaniques de la peau humaine in vivo via l'IRM [Internet]. 2007 [cité 27 nov 2019]. Disponible sur: https://tel.archives-ouvertes.fr/file/index/docid/207740/filename/VT_thesis_VF.pdf
4. Collège des enseignants en dermatologie de France, Bédane C. Le revêtement cutané. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2015.
5. Mélißopoulos A, Levacher C. La peau structure et physiologie. Paris: Lavoisier; 2012.
6. Schmitt D. La cellule de Langerhans : cellule dendritique de l'épiderme et des muqueuses. *médecine/sciences*. 1989;5(2):103.
7. Wang Y. Melanocytes, melanin-synthesis, and related signaling pathway [Internet]. 2017 [cité 12 févr 2019]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01823030/document>
8. Collège des Enseignants en Dermatologie de France. La pigmentation cutanée [Internet]. 2011. Disponible sur: https://document.cedef.org/enseignement/cours_semiologie/CEDEF_pigmentation_cutanee.pdf
9. Agence Française de Sécurité Sanitaire Environnementale, Institut de Veille Sanitaire. Résumé du rapport « Evaluation des risques liés à l'exposition aux ultraviolets » [Internet]. 2005. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/content/download/10287/120737/version/2/file/uv2.pdf>
10. Institut National du Cancer. Rayonnements ultraviolets et risques de cancer. 10 nov 2011 [cité 18 juill 2019]; Disponible sur: www.e-cancer.fr
11. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bon usage des produits de protection solaire [Internet]. [cité 2 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Produits-de-sante/Produits-cosmetiques>
12. Société Française de Dermatologie. Le soleil et la peau [Internet]. *Dermato-Info*. 2009 [cité 2 déc 2019]. Disponible sur: https://dermato-info.fr/article/Le_soleil_et_la_peau
13. Institut National du Cancer. Fiche repère - Rayonnements ultraviolets et risques de cancer [Internet]. 2011 [cité 20 mars 2011]. Disponible sur: www.e-cancer.fr
14. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer*. sept 2005;41(14):2040-59.
15. OMS. l'indice universel de rayonnement UV solaire - Guide Pratique. 2002.
16. Watt AJ, Kotsis SV, Chung KC. Risk of Melanoma Arising in Large Congenital

Melanocytic Nevi: A Systematic Review: *Plast Reconstr Surg.* juin 2004;113(7):1968-74.

17. Marghoob AA, Schoenbach SP, Kopf AW, Orlow SJ, Nossia R, Bart RS. Large congenital melanocytic nevi and the risk for the development of malignant melanoma. A prospective study. *Arch Dermatol.* févr 1996;132(2):170-5.
18. organisation mondiale de la santé. OMS - cancers cutanés. Quelle est la fréquence des cancers cutanés ?
19. InCa. Les cancers en France - édition 2013. 2013.
20. Belot A, Velten M, Grosclaude P, Bossard N, Launoy G, Remontet L, et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. *juill 2013;136.*
21. Institut National du Cancer, Santé Publique France. Baromètre Cancer 2015 - Les ultraviolets, naturels ou artificiels. Connaissances, croyances et pratiques. 2015 p. 46.
22. Emmanuelle Dantony, Zoé Uhry, Nadine Bossard, Laurent Roche, Laurent Remontet, Pascale Grosclaude, et al. Survie nette conditionnelle chez les personnes atteintes de cancer en France métropolitaine [Internet]. Institut National du Cancer - Santé Publique France; 2018 déc. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/146016/2132938>
23. Bessis D. Manifestations dermatologiques des maladies du système hématopoïétique et oncologie dermatologique: dermatologie et médecine. Volume 3 Volume 3 [Internet]. Paris: Springer-Verlag; 2009 [cité 26 avr 2019]. Disponible sur: <http://site.ebrary.com/id/10294512>
24. Clark WH, Elder DE, Guerry D, Epstein MN, Greene MH, Van Horn M. A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. *Hum Pathol.* déc 1984;15(12):1147-65.
25. Charpin J. Encyclopédie des cancers - cancers cutanés. Paris: Flammarion médecine-sciences; 1992.
26. Herlyn M, Thurin J, Balaban G, Bannicelli JL, Herlyn D, Elder DE, et al. Characteristics of cultured human melanocytes isolated from different stages of tumor progression. *Cancer Res.* nov 1985;45(11 Pt 2):5670-6.
27. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg.* nov 1970;172(5):902-8.
28. Elder DE, Jucovy PM, Tuthill RJ, Clark WH. The classification of malignant melanoma. *Am J Dermatopathol.* 1980;2(4):315-20.
29. Gesbert F, Larue L. Le mélanome cutané: Des modèles rationalisés aux soins des patients. *médecine/sciences.* mai 2018;34(5):407-16.
30. Hubert S, Abastado J-P. Les étapes précoces du processus métastatique. *médecine/sciences.* avr 2014;30(4):378-84.
31. Gadéa G. Migration des cellules tumorales : GEF et GAP montrent le chemin. *médecine/sciences.* avr 2009;25(4):343-5.
32. Wolf K, Mazo I, Leung H, Engelke K, von Andrian UH, Deryugina EI, et al. Compensation mechanism in tumor cell migration: mesenchymal-amoeboïd transition after blocking of pericellular proteolysis. *J Cell Biol.* 20 janv 2003;160(2):267-77.
33. Fidler IJ, Kripke ML. Metastasis results from preexisting variant cells within a malignant tumor. *Science.* 26 août 1977;197(4306):893-5.

34. Damsky WE, Theodosakis N, Bosenberg M. Melanoma metastasis: new concepts and evolving paradigms. *Oncogene*. mai 2014;33(19):2413-22.
35. Bernards R, Weinberg RA. A progression puzzle. *Nature*. 22 août 2002;418(6900):823.
36. Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer*. avr 2009;9(4):239-52.
37. Dalle S, Martin-Denavit T, Thomas L. Hypervariabilité génotypique des mélanomas : Un défi thérapeutique. *médecine/sciences*. févr 2006;22(2):178-82.
38. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet Lond Engl*. 19 févr 2005;365(9460):687-701.
39. Jean-marie Darbon. L'action des inhibiteurs de RAF sur la voie MAP kinase et sur le développement des mélanomes dépend du statut des protéines RAS et RAF. *Bull Cancer (Paris)*. juin 2010;97(6):603-5.
40. V. Descamps. Mélanome : du gène à la clinique. *Images En Dermatol*. 26 avr 2011;Volume IV(2):43-6.
41. Lièvre A, Laurent-Puig P. La voie de signalisation RAS/MAPK. *Cancéro Dig [Internet]*. 2010 [cité 2 août 2019];II(1). Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/30747>
42. Dumaz N, Bagot M, Bensussan A. Quand CRAF remplace BRAF dans le mélanome. *médecine/sciences*. oct 2011;27(10):817-9.
43. Charles J, Martel C, de Fraipont F, Leccia M-T, Robert C, Busser B. Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de BRAF. *Ann Dermatol Vénéréologie*. nov 2014;141(11):671-81.
44. Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, Yudt LM, Stark M, Robbins CM, et al. High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet*. janv 2003;33(1):19-20.
45. Bertolotto C. β -caténine et N-ras: Une association dangereuse pour le mélanocyte. *médecine/sciences*. févr 2008;24(2):122-3.
46. Lok C, Vabres P, Collège des enseignants en dermatologie de France. *Dermatologie*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2014.
47. Avril M-F. Aspects cliniques du mélanome cutané. *Rev Prat*. 15 juin 2004;(11):1187-92.
48. Frédérique-Anne Le Gal, Laurence Toutous-Trellu, Gürkan Kaya, Denis Salomon. Lentigo maligna : un mélanome particulier. *Rev Médicale Suisse*. 2011;7:765-71.
49. Institut National du Cancer. Détection du mélanome - Apprendre à surveiller sa peau [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-des-cancers-de-la-peau/La-detection-en-pratique>
50. Institut National du Cancer. Dictionnaire [Internet]. Classification TNM. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/classification-TNM>
51. Longvert C, Saiag P. Actualités dans le mélanome cutané. *Rev Médecine Interne*. mars 2019;40(3):178-83.
52. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual: Melanoma Staging: AJCC 8th Edition. *CA Cancer J Clin*. nov 2017;67(6):472-92.

53. Item 299 – UE 9 Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques. *Ann Dermatol Vénérologie*. mars 2018;145:S165-85.
54. Dupin N, Cribier B, Vabres P. *Dermatologie*. 2017.
55. Institut National du Cancer, La ligue contre le cancer, e-cancer.fr. Les traitements du mélanome de la peau. juill 2016;
56. Institut National du Cancer. Traitements du mélanome avancé - Stratégies thérapeutiques en 1ère et 2ème ligne des mélanomes de stade III inopérables ou IV en fonction du statut mutationnel BRAF V600 [Internet]. 09/18 [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Traitements-du-melanome-avance>
57. Boursault L, Scasso A, Laumonier H, Lalanne N, Versapuech J, Taieb A, et al. Deux cas de métastases pulmonaires de mélanome traitées par radiofréquence : une alternative à la chirurgie. *Ann Dermatol Vénérologie*. déc 2010;137(12):799-802.
58. Hafner J, Aschwanden J, Goldinger SM, Dummer R, Mühlstädt M. L'électrochimiothérapie accroît la concentration médicamenteuse. *Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum* [Internet]. 3 févr 2015 [cité 10 juill 2019];15(06). Disponible sur: <https://doi.emh.ch/fms.2015.02146>
59. Dr Hainaut Ewa. Le mélanome : une révolution dans les traitements [Internet]. Chu de Poitiers. 2018. Disponible sur: <https://www.chu-poitiers.fr/le-melanome-une-revolution-dans-les-traitements/>
60. Thompson JF, Friedman EB. Appropriate excision margins for cutaneous melanomas. *The Lancet* [Internet]. juill 2019 [cité 10 juill 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673619312723>
61. Millet A, Martin AR, Ronco C, Rocchi S, Benhida R. Metastatic Melanoma: Insights Into the Evolution of the Treatments and Future Challenges: METASTATIC MELANOMA. *Med Res Rev*. janv 2017;37(1):98-148.
62. Jurisic V, Radenkovic S, Konjevic G. The Actual Role of LDH as Tumor Marker, Biochemical and Clinical Aspects. In: Scatena R, éditeur. *Advances in Cancer Biomarkers* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2015 [cité 17 juill 2019]. p. 115-24. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-94-017-7215-0_8
63. Société Française de Dermatologie. Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV [Internet]. 2017 [cité 26 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Patients-atteints-de-melanome-de-stade-III-inoperable-ou-de-stade-IV-Synthese>
64. Boussemart L. Inhibiteurs de BRAF dans le traitement du cancer: Contribution à l'étude des mécanismes de résistance et des effets secondaires paradoxaux. Paris-Sud; 2014.
65. Urosevic-Maiwald M, Barysch MJ, Cheng PF, Karpova MB, Steinert H, Okoniewski MJ, et al. In vivo profiling reveals immunomodulatory effects of sorafenib and dacarbazine on melanoma. *OncoImmunology*. févr 2015;4(2):e988458.
66. Favre G. Le devenir des thérapeutiques ciblant la voie RAS/RAF/ MEK/ERK en cancérologie : l'exemple des mélanomes. *Bull Académie Natl Médecine*. févr 2014;198(2):321-38.
67. ZELBORAF 240 mg comprimé pelliculé, désormais disponible en ville [Internet]. VIDAL. [cité 30 juill 2019]. Disponible sur:

https://www.vidal.fr/actualites/5855/zelboraf_240_mg_comprime_pellicule_desormais_disponible_en_ville/

68. TAFINLAR (dabrafénib) : nouvel inhibiteur de protéine kinase dans la prise en charge du mélanome [Internet]. VIDAL. [cité 30 juill 2019]. Disponible sur:

https://www.vidal.fr/actualites/13395/tafinlar_dabrafenib_nouvel_inhibiteur_de_proteine_kinase_dans_la_prise_en_charge_du_melanome/

69. VIDAL - TAFINLAR 50 mg gél - Pharmacodynamie [Internet]. [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/tafinlar-133443-pharmacodynamie.htm>

70. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence : encorafenib, binimetinib [Internet]. HAS; 2019 déc [cité 26 juill 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17431_BRAFTOVI-MEKTOVI_PIC_INS_Avis3_CT17431.pdf

71. VIDAL - MEKINIST 0,5 mg cp pellic - Pharmacodynamie [Internet]. [cité 2 août 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/mekinist-145575-pharmacodynamie.htm>

72. VIDAL - COTELLIC 20 mg cp pellic - Indications [Internet]. [cité 2 août 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/cotellic-164383-indications.htm>

73. HAS - Direction de l'Evaluation Medicale, Economique et de Santé Publique. Avis de la commission de la transparence : cobimetinib [Internet]. 2016 [cité 21 août 2019].

Disponible sur: https://www.roche.fr/content/dam/rochexx/roche-fr/roche_france/fr_FR/doc/Produits/Cotellic/Cotellic_SC_16-03-2016.pdf

74. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liszkay G, Maio M, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in *BRAF* -Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 13 nov 2014;371(20):1867-76.

75. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med*. 13 nov 2014;371(20):1877-88.

76. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med*. 1 janv 2015;372(1):30-9.

77. C. Pagès, I. Chammi, C. Lebbé. Révolutions thérapeutiques dans le mélanome avancé. déc 2015;(247):53-7.

78. Pierre Fabre Médicament. Résumé des caractéristiques du produit encorafenib [Internet]. [cité 30 août 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_fr.pdf

79. VIDAL - MEKTOVI 15 mg cp pellic - Pharmacodynamie [Internet]. [cité 30 août 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/mektovi-195540-pharmacodynamie.htm>

80. Marianne Laforest. Le traitement pharmacologique du mélanome cutané métastatique. 2013;46(2):87-99.

81. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence : dacarbazine [Internet]. 2017 [cité 9 déc 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2769371/fr/deticene-dacarbazine-lipomed-medac-03052017-avis-ct14390-

14815-14256

82. Wilson MA, Schuchter LM. Chemotherapy for Melanoma. In: Kaufman HL, Mehnert JM, éditeurs. Melanoma [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cité 12 sept 2019]. p. 209-29. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-22539-5_8
83. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence : fotémustine [Internet]. 2018 [cité 9 déc 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2863545/fr/muphoran-27062018-avis-ct16583
84. Institut National du Cancer. Mélanome cutané métastatique - synthèse. 2013 sept. (Avis & Recommandations).
85. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2016. *Eur J Cancer*. août 2016;63:201-17.
86. Fridman WH. Historique de l'immunothérapie. Changement de paradigme ? *Bull Cancer (Paris)*. nov 2016;103:S122-6.
87. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell*. janv 2000;100(1):57-70.
88. Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, Kammula US, Hughes MS, Phan GQ, et al. Durable Complete Responses in Heavily Pretreated Patients with Metastatic Melanoma Using T-Cell Transfer Immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 1 juill 2011;17(13):4550-7.
89. Perrine Vuagnat, Stéphane Champiat. Immunothérapies anti-checkpoints : aspects fondamentaux. *MCED*. déc 2018;(95):5-10.
90. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. avr 2012;12(4):252-64.
91. Caux C. Immunothérapie : les checkpoints. *Rev Mal Respir Actual*. sept 2016;8(5):387-98.
92. Olive D, le Thi S, Xerri L, Hirsch I, A. Nunès J. Rôle de CTLA-4 dans la cosignalisation négative du système immunitaire. *médecine/sciences*. oct 2011;27(10):842-9.
93. Badoual C, Combe P, Gey A, Granier C, Roussel H, De Guillebon É, et al. Signification et intérêt clinique de l'expression de PD-1 et PDL-1 dans les tumeurs. *médecine/sciences*. juin 2013;29(6-7):570-2.
94. Rodríguez-Cerdeira C, Carnero Gregorio M, López-Barcenas A, Sánchez-Blanco E, Sánchez-Blanco B, Fabbrocini G, et al. Advances in Immunotherapy for Melanoma: A Comprehensive Review. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:1-14.
95. Knol AC, Labarrière N, Khammari A, Dréno B. Mélanome et immunothérapies : des avancées importantes. :7.
96. Di Trollo R, Simeone E, Di Lorenzo G, Buonerba C, Ascierto PA. The use of interferon in melanoma patients: A systematic review. *Cytokine Growth Factor Rev*. avr 2015;26(2):203-12.
97. VIDAL - Roferon-A 3MUI sol inj en seringue préremplie - Posologie [Internet]. 2019 [cité 20 nov 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/roferon-14583-posologie_et_mode_d_administration.htm
98. VIDAL - Introna 10 MUI/ml solution inj ou per - Posologie [Internet]. 2019 [cité 20 nov 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/introna-9386-posologie_et_mode_d_administration.htm

99. Sanlorenzo M, Vujic I, Carnevale-Schianca F, Quaglino P, Gammaitoni L, Fierro MT, et al. Role of interferon in melanoma: old hopes and new perspectives. *Expert Opin Biol Ther*. 3 avr 2017;17(4):475-83.
100. Ascierto PA, Gogas HJ, Grob JJ, Algarra SM, Mohr P, Hansson J, et al. Adjuvant interferon alfa in malignant melanoma: An interdisciplinary and multinational expert review. *Crit Rev Oncol Hematol*. févr 2013;85(2):149-61.
101. Jacques Y, Mortier E. Le renouveau de l'interleukine 2: Modèle revisité et nouvelles applications thérapeutiques. *médecine/sciences*. juin 2016;32(6-7):612-8.
102. Mateus C, Libenciuc C, Robert C. Place des anti-PD1 dans la prise en charge des mélanomes cutanés. *Bull Cancer (Paris)*. juin 2016;103(6):S4-11.
103. VIDAL - YERVOY 5 mg/ml sol diluer p perf - Pharmacodynamie [Internet]. [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/yervoy-108942-pharmacodynamie.htm>
104. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 19 août 2010;363(8):711-23.
105. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 30 juin 2011;364(26):2517-26.
106. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 10 juin 2015;33(17):1889-94.
107. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*. 10 nov 2016;375(19):1845-55.
108. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I Study of Single-Agent Anti-Programmed Death-1 (MDX-1106) in Refractory Solid Tumors: Safety, Clinical Activity, Pharmacodynamics, and Immunologic Correlates. *J Clin Oncol*. juill 2010;28(19):3167-75.
109. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. avr 2015;16(4):375-84.
110. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without *BRAF* Mutation. *N Engl J Med*. 22 janv 2015;372(4):320-30.
111. Ascierto PA, Long GV, Robert C, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, et al. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated *BRAF* Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. *JAMA Oncol*. 1 févr 2019;5(2):187.
112. Denis H, Davoine C, Bermudez E, Grosjean G, Schwager M, Ifrah N, et al. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers. *Bull Cancer (Paris)*. janv 2019;106(1):37-47.
113. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu W-J, Kefford R, et al. Safety and Tumor

- Responses with Lambrolizumab (Anti-PD-1) in Melanoma. *N Engl J Med.* 11 juill 2013;369(2):134-44.
114. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *The Lancet.* sept 2014;384(9948):1109-17.
115. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol.* 1 avr 2019;30(4):582-8.
116. VIDAL - KEYTRUDA 25 mg/ml sol diluer p perf - Pharmacodynamie [Internet]. [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/keytruda-173141-pharmacodynamie.htm>
117. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* août 2015;16(8):908-18.
118. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob J-J, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *The Lancet.* oct 2017;390(10105):1853-62.
119. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob J-J, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* sept 2019;20(9):1239-51.
120. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* nov 2018;19(11):1480-92.
121. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 21 mai 2015;372(21):2006-17.
122. HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique. Avis de la commission de la transparence : nivolumab [Internet]. 2017 [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15561_OPDIVO_PIC_EI_association_Yervoy_melanome_Avis2_CT15561.pdf
123. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol.* avr 2016;27(4):559-74.
124. Bristol-Myers Squi Canada. Monographie de produit d'Opdivo [Internet]. 2019 [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: https://www.bms.com/assets/bms/ca/documents/productmonograph_fr/OPDIVO_FR_PM.pdf
125. Merck Canada Inc. Monographie de produit de Keytruda [Internet]. 2018 [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00044761.PDF
126. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat*

Rev Clin Oncol. sept 2019;16(9):563-80.

127. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 1 juill 2017;28(suppl_4):iv119-42.
128. Wang DY, Salem J-E, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 1 déc 2018;4(12):1721.
129. Géniaux H, Laroche M-L. La pharmacovigilance, fonctionnement et missions. *Actual Pharm*. déc 2017;56(571):20-3.
130. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Pharmacovigilance : Rôle des différents acteurs [Internet]. [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/(offset)/3)
131. Centre régional de pharmacovigilance de Limoges [Internet]. [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/centre-r-gional-de-pharmacovigilance-crpv>
132. Rôle des différents acteurs - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 26 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/(offset)/3)
133. Organisation de la pharmacovigilance européenne - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 26 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/(offset)/1)
134. Pharmacovigilance: assurer la sécurité d'emploi des médicaments - Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments, No. 09 octobre 2004: Programme OMS de pharmacovigilance internationale [Internet]. [cité 26 oct 2019]. Disponible sur: <https://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js6165f/5.html>
135. Kartolo A, Sattar J, Sahai V, Baetz T, Lakoff JM. Predictors of immunotherapy-induced immune-related adverse events. *Curr Oncol* [Internet]. 2 nov 2018 [cité 29 oct 2019];25(5). Disponible sur: <http://current-oncology.com/index.php/oncology/article/view/4047>
136. Chang C, Gershwin ME. Drugs and autoimmunity – A contemporary review and mechanistic approach. *J Autoimmun*. mai 2010;34(3):J266-75.
137. Patil PD, Burotto M, Velcheti V. Biomarkers for immune-related toxicities of checkpoint inhibitors: current progress and the road ahead. *Expert Rev Mol Diagn*. 4 mars 2018;18(3):297-305.
138. Dubin K, Callahan MK, Ren B, Khanin R, Viale A, Ling L, et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun* [Internet]. avr 2016 [cité 30 oct 2019];7(1). Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/ncomms10391>
139. MSD. Brochure d'information destinée aux patients - Keytruda [Internet]. 2019 [cité 30 oct 2019]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/RMA/K/Keytruda/keytruda_patient_fr_brochure.pdf

140. European Society for Medical Oncology (ESMO). Guides pour les patients - Quels sont les effets secondaires de l'immunothérapie ? [Internet]. [cité 31 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/content/download/138227/2546564/file/FR-Guide-pour-les-Patients-les-Effets-Secondaires-Lies-a-l-Immunotherapie.pdf>
141. VIDAL - KEYTRUDA 25 mg/ml sol diluer p perf - Posologie et mode d'administration [Internet]. [cité 31 oct 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/keytruda-173141-posologie_et_mode_d_administration.htm
142. VIDAL - OPDIVO 10 mg/ml sol diluer p perf - Posologie et mode d'administration [Internet]. [cité 31 oct 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/opdivo-157963-posologie_et_mode_d_administration.htm
143. VIDAL - YERVOY 5 mg/ml sol diluer p perf - Posologie et mode d'administration [Internet]. [cité 31 oct 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/yervoy-108942-posologie_et_mode_d_administration.htm
144. Hua C, Boussemart L, Mateus C, Routier E, Boutros C, Cazenave H, et al. Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol*. 1 janv 2016;152(1):45.
145. US department of health and human services. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). 2009.
146. Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res*. oct 2015;4(5):560-75.
147. Réseau de cancérologie d'Aquitaine, OMEDIT Bordeaux-Limoges-Poitiers. Algorithmes de prise en charge des toxicités cutanées des immunothérapies (anti PD1, PD-L1, CTLA-4) [Internet]. 2017 [cité 11 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.canceraquitaine.org/sites/default/files/documents/INFOS-PRO/immunotherapies-anticancereuses/algorithmes-toxicites-cutanees-190517.pdf>
148. Marie Becker. Dermatite atopique : prise en charge et conseils à l'officine [Internet]. université de Lorraine; 2017 [cité 11 avr 2019]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931826/document>
149. Marthey L, Mateus C, Mussini C, Nachury M, Nancey S, Grange F, et al. Cancer Immunotherapy with Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibodies Induces an Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. avr 2016;10(4):395-401.
150. Comont T, Belliere J, Sibaud V, Alric L, Meyer N, Mazières J, et al. Toxicités immunologiques induites par les inhibiteurs de checkpoint en 2019 : mise au point. *Rev Médecine Interne* [Internet]. oct 2019 [cité 8 nov 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866319306563>
151. Irma Dischl-Antonioni, Grégoire Bberthod, Philippe Hiroz, Sandro Anchisi. Diarrhées provoquées par les traitements systémiques anticancéreux. 9 juill 2016;12(529):1462-7.
152. Tarrerias A-L, Costil V, Létard J-C. Régime alimentaire en cas de diarrhées. *HEGEL - HEpato-GastroEntérologie Libérale* [Internet]. 2014 [cité 9 nov 2019];(3sup). Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/54118>
153. Alexis Dartout. Changement de formule de Lévothyrox : état des lieux, impacts et rôle du pharmacien [Internet]. [Faculté de pharmacie de Limoges]: Université de Limoges; 2018 [cité 11 sept 2019]. Disponible sur: <http://aurore.unilim.fr/theses/nxfile/default/7e637fec-b5a5-4697-9375-4fd5842fd416/blobholder:0/P20183361.pdf>

154. Castinetti F, Borson-Chazot F. Toxicités endocriniennes de l'immunothérapie : le consensus de la SFE 2018 en bref. MISE AU POINT. 2018;8.
155. Navarro VJ, Senior JR. Drug-Related Hepatotoxicity. N Engl J Med. 16 févr 2006;354(7):731-9.
156. Association Française pour l'Etude du Foie - Société Française d'Hépatologie. La toxicité hépatique de l'immunothérapie [Internet]. [cité 13 nov 2019]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/la-toxicite-hepatique-de-limmunotherapie/>
157. Pannetier A, Falcowski S, Picard N. Parcours de soins d'un patient atteint de cancer, du diagnostic à l'officine. Actual Pharm. oct 2018;57(579):46-9.
158. Marie Bonte. Anticancéreux oraux : les entretiens se précisent [Internet]. LeQuotidiendupharmacien.fr. [cité 23 nov 2019]. Disponible sur: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2019/11/20/anticancereux-oraux-les-entretiens-se-precisent_280975
159. CRPV de Rouen. Médicaments et photosensibilités [Internet]. 2018 [cité 23 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/medicaments-et-photosensibilite-2/>
160. Charlotte Demarti. Un service de dépistage du mélanome en pharmacie [Internet]. LeQuotidiendupharmacien.fr. 2018 [cité 23 nov 2019]. Disponible sur: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2018/06/06/un-service-de-depistage-du-melanome-en-pharmacie_272755
161. Damien Coulomb. Dépistage du mélanome en pharmacie : soutenu par le SNDV mais vivement critiqué par une grande partie des dermatologues [Internet]. LeQuotidiendumedecin.fr. 2018 [cité 23 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/recherche-science/depistage-du-melanome-en-pharmacie-soutenu-par-le-sndv-mais-vivement-critique-par-une-grande-partie>

Annexes

Annexe 1. Brochure de l'institut national du cancer sur la « Détection du mélanome »...	139
Annexe 2. Carte de signalement patient – Keytruda®	140

Annexe 1. Brochure de l'institut national du cancer sur la « Détection du mélanome »

> IL EXISTE D'AUTRES TYPES DE CANCERS DE LA PEAU

On les appelle les **carcinomes**. Ce sont les plus fréquents, mais ils sont facilement guérissables dans la majorité des cas. Non traités à temps, ils peuvent cependant entraîner des conséquences sérieuses. Ils apparaissent le plus souvent après 50 ans, sur les parties découvertes du corps (visage, cou, épaules, avant-bras, mains...).

Une **plaie qui ne cicatrise pas, un bouton ou une croûte qui persiste et se modifie doivent vous conduire à demander un avis médical.**

> PROTÉGEZ-VOUS DES UV, C'EST LA MEILLEURE PRÉVENTION

L'exposition excessive aux rayons ultraviolets est à l'origine de la grande majorité des cancers de la peau. Pour limiter les risques face au soleil, adoptez quelques réflexes simples de protection.

-  **Évitez le soleil** entre 12 h et 16 h.
-  **Recherchez l'ombre** le plus possible.
-  Protégez particulièrement vos enfants et **apprenez-leur à se protéger.**
-  **Couvrez-vous** avec des vêtements, un chapeau et des lunettes de soleil.
-  À défaut de vêtements, **appliquez une crème solaire haute protection** en grande quantité et renouvelez souvent l'opération.

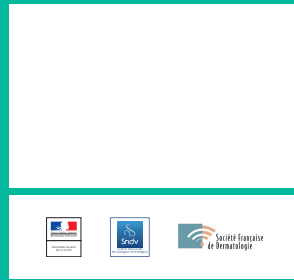
Les ultraviolets artificiels sont, eux aussi, dangereux pour votre peau : **évités de recourir aux cabines de bronzage**. Si vous avez moins de 18 ans, leur usage vous est interdit.

> FACE AU MÉLANOME, IL Y A DES MOYENS D'AGIR

- **Surveillez votre peau**, en particulier si vous êtes sujet à risques.
- **Être vigilant à tout changement d'aspect de vos grains de beauté** et consulter au moindre doute.
- En parler avec **votre médecin traitant ou votre dermatologue.**

Pour en savoir plus, rendez-vous sur

e-cancer.fr



MTC/AGENCE FRANCE PRES - Photos pour info/interphoto - ICG - 989 - 8818177 - Numéro 2017 - 02/04/2017

DÉTECTION DU MÉLANOME

APPRENDRE À SURVEILLER SA PEAU



> LE DIAGNOSTIC PRÉCOCE, MEILLEURE CHANCE DE GUÉRISON

Le mélanome est le cancer de la peau le plus grave. Lorsqu'il est détecté tôt à un stade peu développé, il peut la plupart du temps être guéri.

En revanche, en cas de diagnostic tardif, les traitements existants sont beaucoup moins efficaces.

Or, quelques mois peuvent suffire pour qu'un mélanome devienne très agressif et s'étende à d'autres parties du corps (métastases).

Agir rapidement est donc vital, c'est pourquoi il est important de surveiller sa peau.

> QUEL EST VOTRE RISQUE ?

Tout le monde est susceptible de développer un mélanome et on peut être touché à tout âge, même jeune. Cependant, nous ne sommes pas tous égaux face aux risques.

> SURVEILLEZ PARTICULIÈREMENT VOTRE PEAU SI :

- vous avez la peau claire, les cheveux blonds ou roux et vous bronzes difficilement;
- vous avez de nombreuses taches de rousseur;
- vous avez de nombreux grains de beauté (≥ 40);
- vous avez des grains de beauté larges (+ de 5 mm) et irréguliers;
- vous avez ou des membres de votre famille ont déjà eu un mélanome;
- vous avez reçu des coups de soleil sévères pendant l'enfance ou l'adolescence;
- vous avez vécu longtemps dans un pays de forte exposition solaire;
- votre mode de vie (profession ou activité de loisir) donne lieu à des expositions solaires intenses.

FACE AUX RISQUES, NOUS NE SOMMES PAS TOUS ÉGAUX



> LES SIGNES QUI DOIVENT VOUS ALERTER

Comment faire la différence entre un grain de beauté (bénin) et un mélanome (malin) ?

Voici les trois éléments à retenir.

- **Repérez le grain de beauté différent des autres**

Tous les grains de beauté d'une même personne se ressemblent. Celui qui n'est pas comme les autres doit donc attirer votre attention (principe du « vilain petit canard »).

- **Soyez vigilant à tout changement**

Une nouvelle tache brune qui apparaît sur votre peau (cas le plus fréquent) ou un grain de beauté qui change d'aspect rapidement (dans sa forme, sa taille, sa couleur ou son épaisseur) doivent vous alerter.

- **Aidez-vous de la règle « ABCDE »**

Pour reconnaître les signes suspects, entraînez votre œil avec des photographies et gardez à l'esprit les critères de la règle « ABCDE ».

BÉNIN (PROBABLEMENT)

MALIN (PROBABLEMENT)

A comme Asymétrie

Grain de beauté de forme ni ronde ni ovale, dont les couleurs et les reliefs ne sont pas régulièrement répartis autour du centre.

B comme Bords irréguliers

Bords déchiquetés, mal délimités.

C comme Couleur non homogène

Présence désordonnée de plusieurs couleurs (noir, bleu, marron, rouge ou blanc).

D comme Diamètre

Diamètre en augmentation.

E comme Evolution

Changement rapide de taille, de forme, de couleur ou d'épaisseur.

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

Credit photo : service dermatologique de l'Institut Gustave-Roussy, Dr Michel Le Maître, Dr Philippe Desjardins, Dr Georges Riviere

> QUI CONSULTER ET À QUELLE FRÉQUENCE ?

Si vous repérez une tache suspecte sur votre peau ou si vous présentez certains facteurs de risque, consultez votre médecin traitant. Il vous orientera si besoin vers un dermatologue.

C'est le dermatologue qui est expert pour réaliser l'examen clinique de la peau, confirmer ou non une suspicion de mélanome et retirer une lésion suspecte si nécessaire.

La fréquence de la surveillance doit être évaluée avec votre dermatologue. Pour les personnes « à risques », il est généralement recommandé :

- d'effectuer un **autoexamen de la peau par trimestre**;
- de se faire examiner par un **dermatologue une fois par an.**

> L'AUTOEXAMEN DE LA PEAU

Si vous êtes sujet à risques, votre dermatologue vous formera à la pratique de l'autoexamen.

Il s'agit d'observer attentivement sa peau nue de la tête aux pieds, de face et de dos, sans oublier les zones peu visibles où peut se cacher un mélanome (oreilles, ongles, plante des pieds, espaces entre les doigts, organes génitaux...).

> LE DÉPISTAGE, UN EXAMEN SIMPLE ET INDOLORE

Les dermatologues le pratiquent tous les jours dans leur cabinet. C'est un **examen visuel complet de la peau** destiné à repérer les taches ou grains de beauté pouvant faire suspecter un cancer.

Le dermatologue peut s'aider d'un appareil d'optique grossissant, le dermoscope. Chez les personnes ayant de nombreux grains de beauté, il peut aussi prendre des photographies.

S'il identifie une tache suspecte, il propose alors soit de la surveiller, soit de la retirer sous anesthésie locale et de la faire analyser pour confirmer ou non le diagnostic.

Annexe 2. Carte de signalement patient – Keytruda®

<p>Coordonnées importantes</p> <p>Nom du médecin prescripteur <input type="text"/> Téléphone du bureau <input type="text"/></p> <p>Mon nom <input type="text"/> Mon téléphone <input type="text"/></p> <p>Pour plus d'informations, consultez la notice de KEYTRUDA® qui contient des informations pour le patient : http://www.ema.europa.eu http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr</p>	<p>Téléphone après les heures de bureau <input type="text"/></p> <p>Contact d'urgence (Nom et Téléphone) <input type="text"/></p>	<p>KEYTRUDA® (pembrolizumab)</p> <p>Carte de signalement patient </p> <p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">FR-KEY-00004 - Juillet 2018</p>
<p>Informations importantes pour les professionnels de santé impliqués dans le parcours de soin.</p> <p>Ce patient est traité par KEYTRUDA® (pembrolizumab), anticorps monoclonal indiqué dans le traitement de certains cancers, qui peut provoquer des effets indésirables d'origine immunologique potentiellement graves, notamment pulmonaires, gastro-intestinaux, hépatiques, rénaux, hormonaux, cutanés ou des réactions liées à la perfusion, et pouvant survenir pendant le traitement voire jusqu'à plusieurs mois après la fin du traitement. Un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée sont essentiels pour réduire les conséquences des effets indésirables d'origine immunologique.</p>		
<p>En cas de suspicion d'effets indésirables d'origine immunologique, il convient de prévenir immédiatement le médecin prescripteur et d'initier une évaluation appropriée pour confirmer l'étiologie médicamenteuse ou éliminer les autres causes. Les recommandations spécifiques de prise en charge de ces effets indésirables, prévoient, en fonction de la sévérité de l'effet indésirable, un traitement symptomatique, une suspension de traitement avec administration de corticostéroïdes, voire l'arrêt définitif du traitement. Pour plus d'informations, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit de KEYTRUDA®.</p> <p>Une consultation avec un médecin oncologue ou un autre spécialiste peut être utile pour la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique spécifiques à un organe.</p>		
<p><i>Il convient ainsi d'évaluer les patients notamment pour les signes et symptômes de pneumopathie inflammatoire, de colite, d'hépatite, de néphrite, d'endocrinopathies (incluant hypophysite, diabète de type I (y compris acidocétose diabétique), hypothyroïdie et hyperthyroïdie) et d'effets indésirables cutanés incluant syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET) mais aussi pour des signes d'uvéïte, arthrite, myosite, myocardite, pancréatite, syndrome de Guillain-Barré, rejet de greffe d'organe solide après traitement par pembrolizumab chez les bénéficiaires de don d'organe, syndrome myasthénique, anémie hémolytique, sarcoidose, encéphalite et complications d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique.</i></p>		
<div style="border: 1px solid red; height: 317px; width: 100%;"></div>		

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. **Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Consultez la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr**

> KEYTRUDA® peut provoquer des effets indésirables graves. Vous pouvez présenter plus d'un effet indésirable en même temps.

Si vous présentez l'un des symptômes suivants, veuillez appeler ou consulter immédiatement votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette carte. Il peut vous donner d'autres médicaments pour éviter des complications plus sévères et diminuer vos symptômes. Votre médecin peut suspendre la prochaine injection prévue de KEYTRUDA® ou arrêter définitivement votre traitement par KEYTRUDA®.

Poumons

- essoufflement
- douleur thoracique
- toux

Intestins

- diarrhées ou selles plus fréquentes qu'habituellement
- selles noires, goudroneuses, collantes ou selles présentant du sang ou du mucus
- douleurs sévères/sensibilité au ventre
- nausées ou vomissements

Foie

- nausées ou vomissements
- sensation de manque d'appétit
- douleurs au côté droit du ventre
- jaunissement de la peau ou du blanc des yeux
- urines foncées ou selles décolorées
- saignements ou bleus apparaissant plus facilement que d'habitude

Reins

- changements dans la quantité ou la couleur de votre urine

Glandes hormonales

- battements rapides du cœur
- perte ou prise de poids
- augmentation de la transpiration
- chute des cheveux
- sensation de froid
- constipation
- voix plus grave
- douleurs musculaires
- vertiges ou malaises
- maux de tête persistants ou mal de tête inhabituel

Diabète de type 1

- sensation de faim ou de soif plus importante que d'habitude
- besoin d'uriner plus fréquent
- perte de poids

Peau

- rash
- démangeaisons
- cloques
- desquamation ou lésions
- ulcères de la bouche ou des muqueuses nasales, de la gorge ou de la zone génitale

Autres organes

- yeux : modification de la vue
- muscles : douleur ou faiblesse musculaire
- cœur : essoufflement, battements du cœur irréguliers, sensation de fatigue ou douleur dans la poitrine
- pancréas : douleur abdominale, nausées et vomissements
- inflammation temporaire des nerfs provoquant engourdissement, faiblesse, picotement ou brûlure dans les bras et les jambes ; étourdissements
- rejet de greffe d'organe solide après traitement par pembrolizumab (informez votre médecin si vous avez eu une greffe d'organe solide)
- trouble immunitaire qui peut affecter les poumons, la peau, les yeux et/ou les ganglions lymphatiques
- cerveau : inflammation qui peut se manifester par une confusion, une fièvre, des problèmes de mémoire ou des convulsions

Réactions à la perfusion

- essoufflement
- démangeaison ou rash (rougeurs, cloques...)
- vertiges
- fièvre

Complications chez des patients ayant reçu une greffe de moelle osseuse (cellules souches) utilisant les cellules souches d'un donneur (allogénique)

- rash cutané
- inflammation du foie
- douleurs abdominales
- diarrhées

IMPORTANT

- N'essayez pas de traiter vous-même les effets indésirables.
- **Conservez cette carte sur vous en permanence**, en particulier lorsque vous voyagez, chaque fois que vous vous rendez dans un service d'urgence ou quand vous devez consulter un autre médecin.
- Assurez-vous d'indiquer à tout professionnel de santé que vous consultez que vous êtes traité par KEYTRUDA® et montrez-lui cette carte.

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.

L'immunothérapie dans le traitement du mélanome cutané : état des lieux & conseils aux patients

Le mélanome cutané est un des cancers les plus connus et ayant connu une très forte augmentation de son incidence depuis les années 1980, notamment à cause de la modification de nos modes de vie.

Le traitement du mélanome a stagné pendant des dizaines d'années. Il était alors représenté par quelques molécules n'ayant que peu d'impact sur la survie des patients et entraînant bien souvent une toxicité non négligeable.

Mais depuis une petite dizaine d'années sont apparus des traitements innovants qui ont bouleversé la prise en charge et la vision que l'on pouvait avoir du mélanome, notamment dans les cas les plus graves. Tout d'abord sont arrivées sur le marché les thérapies ciblées, dont le principe est d'utiliser des inhibiteurs pharmacologiques pour moduler la signalisation présente au niveau des cellules tumorales.

Puis encore plus récemment sont apparues de nouvelles molécules d'immunothérapie liées à la découverte des inhibiteurs de point de contrôle. L'immunothérapie est la dernière révolution thérapeutique chez les patients atteints d'un cancer. Elle a déjà changé, et va durablement changer, la prise en charge de ces patients. Un grand nombre d'études et d'essais cliniques sont actuellement en cours afin d'élargir les approches de l'immunothérapie.

Le pharmacien d'officine doit être formé et connaître ces nouvelles thérapeutiques afin de pouvoir répondre aux exigences et aux besoins de ses patients. L'objectif de ce travail est de réaliser un état des lieux des traitements d'immunothérapie disponibles dans le cadre du mélanome cutané et de voir le rôle que peut jouer le pharmacien d'officine.

Mots-clés : Mélanome, traitement, immunothérapie, patient, pharmacien, officine

Immunotherapy in the treatment of cutaneous melanoma : state of play & advice to patients

Cutaneous melanoma is one of the best known cancers and has experienced a significant increase in its incidence since the 1980s, in particular due to the modification of our lifestyles. The treatment of melanoma has stagnated for decades. It was represented by a few molecules that had a little impact on patient survival and very often resulted in significant toxicity.

But over the past decade or so, innovative treatments have appeared which have completely changed the care and vision that one could have of melanoma, especially in the most serious cases. First, targeted therapies arrived on the market, the principle of which is to use pharmacological inhibitors to modulate the signaling present in tumor cells.

Then even more recently, new immunotherapy molecules appeared linked to the discovery of checkpoint inhibitors. Immunotherapy is the latest therapeutic revolution in cancer treatment. It has already changed, and will permanently change the care of these patients. A large number of studies and clinical trials are currently underway to expand approaches to immunotherapy.

The pharmacist must be trained and has to know these new therapies in order to meet the requirements and needs of his patients. The objective of this work is to carry out a state of play of the immunotherapy treatments available for cutaneous melanoma and to see the role that the pharmacist can play.

Keywords : Melanoma, treatment, immunotherapy, patient, pharmacist, pharmacy

