Évolution des traitements dans le mélanome métastatique

Bertrand Blin

▶ **To cite this version:**

Bertrand Blin. Évolution des traitements dans le mélanome métastatique. Sciences pharmaceutiques. 2013. dumas-00846591

HAL Id: dumas-00846591

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00846591

Submitted on 19 Jul 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

ET DE PHARMACIE DE ROUEN

Année 2013

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

M **BLIN** BERTRAND

Né le 6 Avril 1987 à BOIS GUILLAUME

Présentée et soutenue publiquement le 9 juillet 2013

EVOLUTION DES TRAITEMENTS DANS LE MELANOME METASTATIQUE

Présidente du jury : M^me^ ELISABETH **SEGUIN** Professeur à l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen

Membre du jury : M^elle^ COLETTE **PAPILLON** Pharmacien d'officine

M. GILLES **GARGALA** MCU-PH à l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

NIVERSITAIRE 2012 – 2013

ECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN :	Professeur Pierre FREGER
ASSESSEURS :	Professeur Michel GUERBET Professeur Benoit VEBER Professeur Pascal JOLY Professeur Bernard PROUST
DOYENS HONORAIRES :	Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET – C. THUILLEZ
PROFESSEURS HONORAIRES :	MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO-J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION -. DESHAYES - C. FESSARD – J.P FILLASTRE - P.FRIGOT - J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph. LAURET - M. LE FUR – J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - Mle MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-DOLLFUS – J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF - .TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

I – MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Eric BERCOFF	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Alain CRIBIER (Surnombre)	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Philippe DENIS (Surnombre)	HCN	Physiologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

	CN	Hépato – Gastro - Entérologie
	CN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Alain LAVOINNE	UFR	Biochimie et biologie moléculaire
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Xavier LE LOET	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

[illegible]	CN	Histologie, embryologie, cytogénétique
[illegible]	CN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mle Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépato - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINE	HCN	Ophtalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépato - Gastro
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

	CN	Thérapeutique
	CN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (Surnombre)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

	CN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Eric VERIN	HCN	Physiologie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Christina BADULESCU	UFR	Communication

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (PU-PH)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Marc VASSE (PU-PH)	Hématologie
M Jean-Marie VAUGEOIS (Délégation CNRS)	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

[illegible]	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme Sandrine PANCHOU	Pharmacie Officinale

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Mme Elizabeth DE PAOLIS Anglais

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Mazim MEKAOUI Chimie Analytique

Mlle Virginie OXARAN Microbiologie

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre HENRI BECQUEREL CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre FAINSILBER	UFR	Médecine générale
M. Alain MERCIER	UFR	Médecine générale
M. Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine générale
Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Melle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mle Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean COSTENTIN	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
M. Jean-Louis PONS	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Marc VASSE	Hématologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire
(Unité Inserm 905)	
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et biologie moléculaire
(Unité Inserm 614)	
Mme Carine CLEREN	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle TOURNIER	Biochimie (UMR 1079)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su RUAN	Génie Informatique

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Par délibération en date du 03 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

A madame M^{me} ELISABETH SEGUIN : présidente du jury, Professeur à l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen

Pour l'intérêt et le temps qu'elle m'a consacré ainsi que pour avoir accepté de prendre part à ce projet.

A mademoiselle COLETTE PAPILLON : membre du jury, Pharmacien d'officine

Pour m'avoir formé au métier passionnant de pharmacien d'officine durant six mois intensifs et également pour avoir accepté de prendre part à ce jury

M. GILLES GARGALA : membre du jury MCU-PH à l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen

Pour avoir accepté de prendre le temps de faire parti de ce jury

Mes remerciements vont également à ma famille et mes amis :
Pour m'avoir supporté, soutenu, aidé, motivé, chacun à votre façon. Merci d'être là.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

TS DANS LE MELANOME METASTATIQUE

Table des matières

I) LE MELANOME 1
A) Rappel sur la structure de la peau 1
1) L'épiderme 2
2) Le derme 3
3) L'hypoderme 4
4) Les mélanocytes 4
B) Le mélanome 7
1) Les différentes formes de mélanome 8
a) Le mélanome nodulaire 8
b) Le mélanome acral 8
c) Le mélanome de Dubreuilh 9
2) Caractérisation de la tumeur 9
a) Caractéristiques de la tumeur primaire, épaisseur et ulcération, paramètre T 9
b) Atteinte ou non des ganglions lymphatiques, la présence ou non de métastases « en transit » : paramètre N 10
c) Présence ou non de métastases à distance : paramètre M 10
3) Stades du cancer 10
4) Population cible 12
5) Les facteurs de risques : 13
6) Le diagnostic 15
C) Les traitements 15
1) La chirurgie 16
2) Les chimiothérapies 17
a) La Dacarbazine DCI 18
b) La Fotémustine DCI 20
c) Autres traitements de chimiothérapie 23
3) L'immunothérapie 24
a) L'Interféron alpha: ROFERON® 25
4) La radiothérapie 27
5) Récapitulatif 27
6) Les effets secondaires possibles en cas d'association 28
D) Constat actuel. 29

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

.....30
.....30
C) Mécanisme d'action : 33
1) Rappel immunologique.....33
a) Présentation des acteurs du système immunitaire 34
Les polynucléaires neutrophiles 34
Les polynucléaires éosinophiles.....35
Les polynucléaires basophiles.....35
Les monocytes 36
Les cellules NK 37
Le Complément.....39
Les lymphocytes 40
b) Mode d'action des lymphocytes T 42
c) Les marqueurs des lymphocytes T.....46
d) Action des lymphocytes T 46
e) Action de l'ipilimumab [DCI].....49
D) Efficacité clinique 50
1) Posologie.....50
2) Autorisation temporaire d'utilisation 51
3) Etudes de phase III.....51
E) Effets secondaires 55
1) Effets indésirables très fréquents (affecte plus d'1 patient sur 10).....57
2) Effets indésirables fréquents (affecte 1 à 10 patients sur 100).....57
3) Arrêt du traitement 58
F) Interaction médicamenteuse 59
G) Pharmacodynamie.....59
H) Coût du traitement 61
I) Intérêt du médicament 61
III) ZELBORAF 63
A) Présentation 63
1) Généralités sur le vemurafenib [DCI] 63
2) Données démographiques pour le vemurafenib [DCI].....63
3) Structure du vemurafenib [DCI].....64
B) Mécanisme d'action.....64

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

.....64
valle 1).....66
b) La phase SA.....67
c) La phase G2.....67
d) Phase mitotique: La mitose.....67
La prophase.....68
La pré-métaphase.....68
La métaphase.....69
L'anaphase.....69
La télophase.....70
e) La cytodiérèse.....70
2) Les protéines régulatrices du cycle cellulaire.....71
a) Les protéines CDK.....71
b) Les cyclines.....71
c) Les protéines inhibitrices CKI.....71
d) Mécanismes de contrôle.....72
Le contrôle du point R.....72
Contrôle du point G2.....72
Contrôle de la métaphase, contrôle du point M.....72
e) Rétrocontrôle du cycle cellulaire.....73
La protéine p53.....73
La protéine p21.....73
La protéine p16.....73
f) Les points de contrôles.....74
3) Voie des MAPK.....75
4) Cascade des MAP Kinases.....77
5) Identification de la mutation BRAF 600.....80
6) Mécanisme d'action du vemurafenib[DCI].....81
C) Etude de phase III.....82
D) Effets secondaires.....86
E) Interaction médicamenteuse.....87
F) Intérêt du médicament.....88
IV) COMPARAISON DES DONNEES DISPONIBLES.....89
A) Structure et forme galénique.....89

Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

.....90
.....90
D) Population cible.....90
E) Mécanisme d'action.....91
F) Posologie.....91
G) Effets secondaires.....92
H) Interactions médicamenteuses.....93
I) Résultats cliniques.....93
J) Conclusion finale.....94
V) LISTE DES ABRÉVIATIONS.....96
VI) BIBLIOGRAPHIE.....98

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

I) LE MELANOME

Le mélanome est un des types de cancer de la peau. Il représente 2,7% des cancers en France. Ce n'est pas en nombre de cas le cancer le plus répandu avec 132 000 cas par an dans le monde contre deux à trois millions pour d'autre cancer selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), mais c'est celui tout type confondu qui a dans le monde la plus forte incidence, de 3 à 7 pour cent selon les pays. Cette incidence, qui a connu une très forte progression ces 40 dernières années, semble atteindre aujourd'hui un pic. *(BRISTOL- MYERS SQUIBB 2013)*

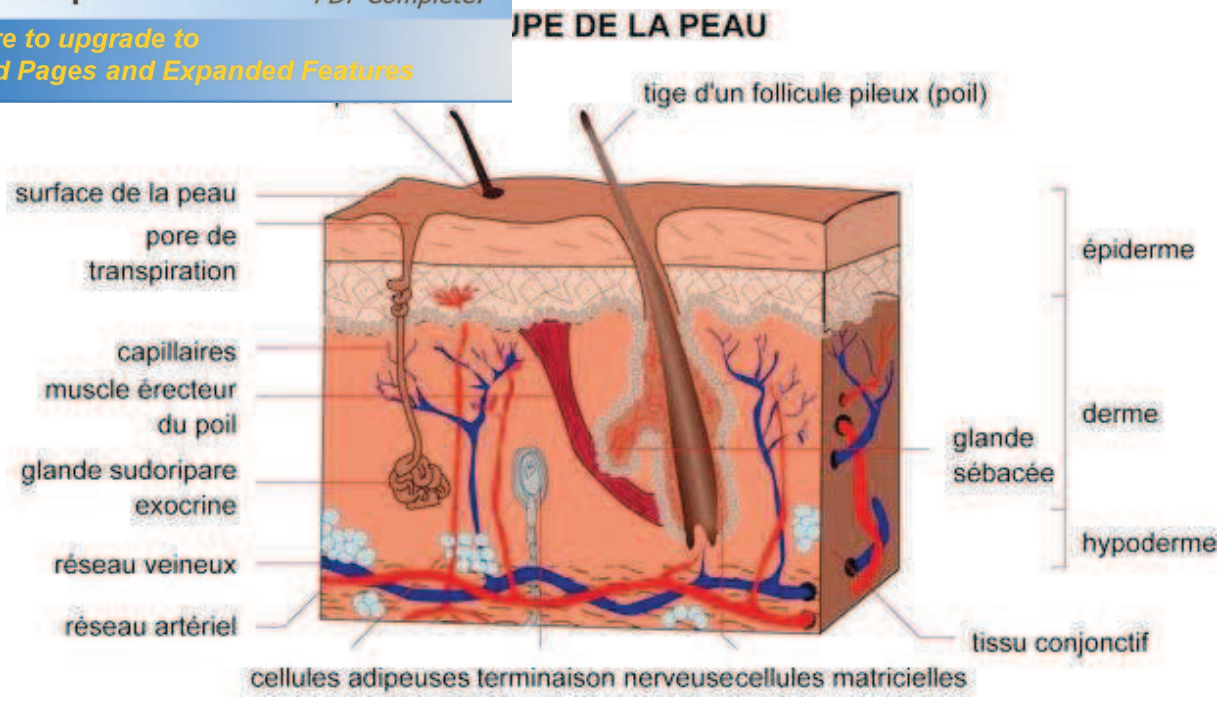
Chaque année 1 531 décès en France sont imputables au mélanome et 9 780 personnes sont diagnostiquées. En France, les femmes ayant un mélanome cutané représentent, 52% des cas dépistés soit 5 086 patientes, ce qui le classe au 6ème rang de cancer de la femme et au 8ème rang pour l'homme. *(Institut National Du cancer, 2012)*

A) Rappel sur la structure de la peau

La peau est l'enveloppe du corps. Elle est en continuité avec les muqueuses recouvrant les cavités naturelles de l'organisme. C'est le plus gros organe de l'être humain, représentant 1/3 du poids de l'organisme et une surface de l'ordre de deux mètres carré chez un adulte. Les annexes cutanées comprennent d'une part les phanères, poils et ongles, et d'autre part les glandes sébacées, sudoripares apocrines et sudoripares eccrines.

Elle se subdivise en quatre régions superposées qui sont, de l'extérieur vers l'intérieur, l'épiderme, la jonction dermo-épidermique, le derme et l'hypoderme. Par convention, une peau est dite épaisse ou fine suivant l'épaisseur de son épiderme, ainsi définie, une peau épaisse n'est présente qu'au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds. L'épaisseur du derme et de l'hypoderme est aussi très variable et ce indépendamment de celle de l'épiderme. *(Collège des enseignants en dermatologie de France 2011)*

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features



(infovisual, 2010)

1) L'épiderme

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau, son épaisseur varie de 0,5 millimètre à 2 ou 3 millimètres. Irrigué par diffusion depuis le derme, il ne contient aucun vaisseau sanguin. Il compte de nombreuses terminaisons nerveuses qui rendent notre peau sensible au toucher. L'épiderme est percé de plusieurs centaines de pores par centimètre carré, par lesquels s'écoulent la sueur et le sébum. Ces deux substances se mêlent en surface pour former le film hydrolipidique qui hydrate et protège la peau en permanence. L'épiderme est composé à 85 % de kératinocytes. Ces cellules remplies de kératine et de lipides naissent par division cellulaire au plus profond de l'épiderme, dans la « couche basale ». Elles subissent ensuite un double mouvement, s'aplatissant et remontant peu à peu vers l'extérieur. Arrivées en surface, elles perdent leur noyau et meurent, formant la « couche cornée ». Elles s'éliminent par desquamation.

L'épiderme est entièrement renouvelé toutes les 4 à 6 semaines. Les kératinocytes subissent en permanence une évolution morphologique témoignant de leur kératinisation sous-tendant le rôle de barrière protectrice (mécanique et chimique) de l'épiderme. Cette évolution se fait de la profondeur vers la superficie et permet de distinguer sur une coupe d'épiderme quatre couches superposées, la couche

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

couche granuleuse et la couche cornée. *(Collège e France 2011)*

Le reste des cellules composant l'épiderme est formé par les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel.

Les mélanocytes ont pour fonction de synthétiser la mélanine, pigment naturel à l'origine de la couleur de notre peau qui offre une certaine protection contre les rayons ultra violet (UV).

Les cellules de Langerhans sont de véritables sentinelles de la peau. Ces cellules provenant de la moelle osseuse détectent et capturent les corps étrangers qui pénètrent dans l'épiderme.

Les cellules de Merkel sont des cellules sensorielles impliquées dans le sens du toucher.

2) Le derme

Le derme est un tissu conjonctif habituellement lâche en périphérie et plus dense en profondeur. Il contient de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques, des nerfs et des terminaisons nerveuses sensitives libres et corpusculaires, ainsi que diverses annexes cutanées dérivées de l'épiderme et plongeant dans le derme. Situé sous l'épiderme, le derme est dix à quarante fois plus épais. Il abrite les glandes sébacées et sudoripares, qui sécrètent le sébum et la sueur, ainsi que les follicules pileux.

Les principales cellules du derme sont les fibroblastes, qui synthétisent le collagène et l'élastine. L'élastine rend le derme souple et extensible, tandis que le collagène lui confère sa résistance et permet la cicatrisation des tissus endommagés en cas de blessure de la peau. *(Collège des enseignants en dermatologie de France 2011)*

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

C'est la couche la plus profonde et la plus épaisse de la peau. L'hypoderme est majoritairement composé de cellules graisseuses, les adipocytes, qui isolent l'organisme des variations de température et forment un matelas protecteur contre les pressions auxquelles la peau est soumise.

Continuant le derme vers la profondeur, l'hypoderme est un tissu conjonctif lâche richement vascularisé qui, selon les conditions de nutrition et les régions de la peau, contient plus ou moins de tissu adipeux. *(Collège des enseignants en dermatologie de France 2011)*

4) Les mélanocytes

Quelle que soit leur localisation dans la peau, les mélanocytes ont une origine embryologique commune, la crête neurale. Les précurseurs des mélanocytes, les mélanoblastes, sont de grandes cellules rondes ou ovalaires qui se différencient en mélanocytes en devenant dendritiques et en démontrant une activité DOPA oxydase. Cette différenciation a lieu chez l'homme entre la huitième et la quatorzième semaine de gestation. Les mélanocytes colonisent le derme et l'épiderme avant la différenciation des poils et, au stade initial de l'apparition des poils, se répartissent au hasard sans localisation privilégiée dans l'ébauche pilaire. Ce n'est qu'après le sixième mois de la vie intra-utérine, que les mélanocytes se localiseront dans l'infundibulum et au sommet de la papille dermique dans le bulbe pileux. Le nombre des mélanocytes dermiques diminue durant la gestation et ils ont virtuellement disparu à la naissance, alors que les mélanocytes épidermiques établis à la jonction dermo-épidermique continuent de proliférer et commencent à produire des mélanosomes dans lesquels est synthétisée la mélanine. *(Syndicat national des dermatologues vénérologues 2011).*

Les mélanocytes constituent la 2ème grande population cellulaire de l'épiderme. Les mélanocytes sont présents dans la peau, mais également dans certains organes sensoriels, rétine, oreille interne, système nerveux central. Dans la peau, ils sont situés dans la couche basale de l'épiderme ou dans la partie inférieure des follicules pileux. Les mélanocytes sont distribués régulièrement dans l'assise basale de

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

au de l'infundibulum et au sommet des papilles *(Faculté de médecine Pierre et Marie CURIE).*

Les mélanocytes sont des cellules épithéliales dendritique spécialisées qui possédent une activité dopa-oxydasique et synthétisent les mélanines : phéomélanines et eumélanines. Les mélanines ont deux fonctions :

- Elles donnent à la peau sa « couleur », les phéomélanines étant des pigments jaunes-rouges et les eumélanines, des pigments brun-noirs; la pigmentation constitutive s'oppose à la pigmentation « facultative » communément appelée bronzage qui apparaît après l'irradiation des UV.

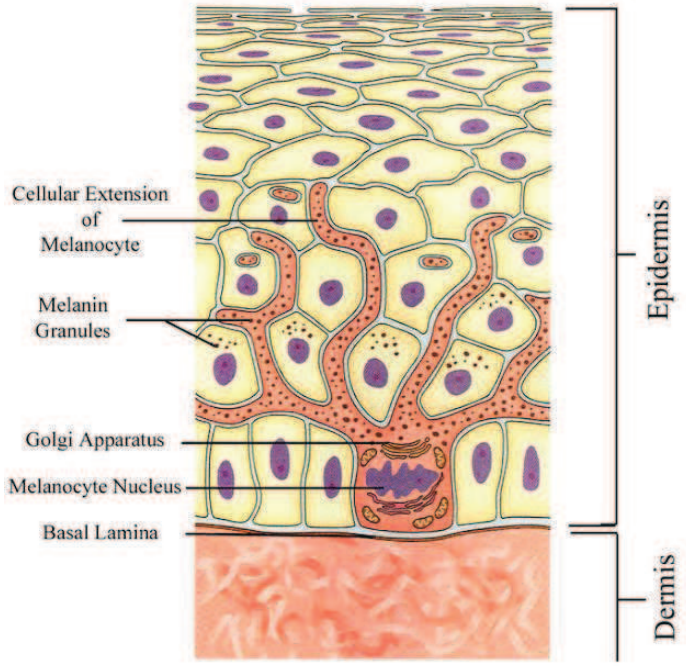
- Les eumélanines ont un rôle photoprotecteur. En revanche, sous l'action des radiations lumineuses, les phéomélanines sont cancérigènes. La répartition entre les eumélanines et les phéomélanines varie selon les individus et conditionne leur phototype cutané. *(Collège des enseignants en dermatologie de France 2011)*

Phototypes cutanés	
Type I	-peau blanche -brûle toujours -ne bronze jamais
Type II	-peau blanche -brûle facilement -bronze peu et avec difficulté
Type III	-peau blanche -brûle peu -bronze progressivement
Type IV	-peau mate -brûle peu -bronze toujours bien
Type V	-peau brune -brûle rarement -bronze intensément
Type VI	-peau brun foncé à noire -ne brûle jamais -bronze intensément et profondément

(J. BOUTONNAT 2008)

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

ements leur permettant d'entrer en contact avec le de l'épiderme. À mesure qu'elle se constitue, la mélanine migre vers les prolongements des mélanocytes et est périodiquement absorbée par les kératinocytes avoisinants. Les granules de mélanine s'accumulent sur la face du noyau des kératinocytes qui est tournée vers le milieu externe et forment ainsi une sorte de bouclier pigmentaire qui protège le noyau des effets néfastes des rayons ultraviolets du soleil.



shéma d'un mélanocyte.

(Embryologie humaine 2008)

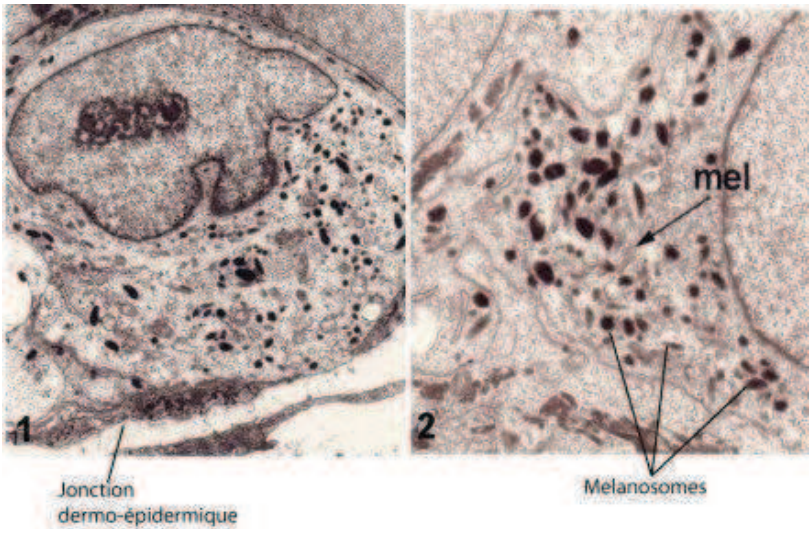
Le nombre de mélanocytes par millimètre carré est de 2000 ou plus dans la peau exposée du visage et dans la peau du scrotum ou du prépuce et de 1000 à 1500 mélanocytes par millimètre carré sur le reste du corps des populations caucasiennes, négroïdes et mongoloïdes. . Comme tous les êtres humains possèdent à peu près le même nombre de mélanocytes, les variations individuelles et raciales que l'on peut observer dans la coloration de la peau relèvent de différences dans la synthèse et la sécrétion de la mélanine par ces cellules ou dans la vitesse de dégradation de la mélanine à l'intérieur des kératinocytes. *(Syndicat national des dermatologues vénérologues 2011).*

Les mélanocytes épidermiques sont dispersés de façon régulière, parmi les kératinocytes basaux de l'épiderme selon un ratio de un pour dix. Un mélanocyte distribue la mélanine qu'il produit à environ trente six kératinocytes avoisinants,

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

é fonctionnelle, appelée unité épidermique de
l Démarchez 2011)

En microscopie électronique, les mélanocytes se caractérisent par un cytoplasme clair, ne contenant ni tonofilaments, ni desmosomes, mais contenant de nombreux microfilaments et des organelles spécifiques, les mélanosomes à différents stades de maturation.



1) Un mélanocyte humain observé avec un microscope électronique à transmission dans une peau humaine deux mois après transplantation sur la souris nude (x 10000)

2) détail d'un autre mélanocyte montrant les mélanosomes (x20000).

(Biologie de la peau M Démarchez 2011)

B) Le mélanome

Le mélanome est une tumeur maligne qui se développe à partir des mélanocytes de la peau. Dans 80% des cas on constate l'apparition d'une tache pigmentée sur la peau saine .On parle de mélanome quand un grain de beauté aussi appelé Naevus, présente plusieurs caractéristiques bien définies. *(Institut National du Cancer 2010)*

Les signes d'alerte sont notamment l'apparition d'une lésion pigmentée (cas le plus fréquent) ou non, ou la modification d'un nævus jusqu'alors stable. La détection d'un mélanome doit être très précoce, le pronostic des mélanomes de stade I traités étant très favorable. *(P.ABIMELEC 2013)*

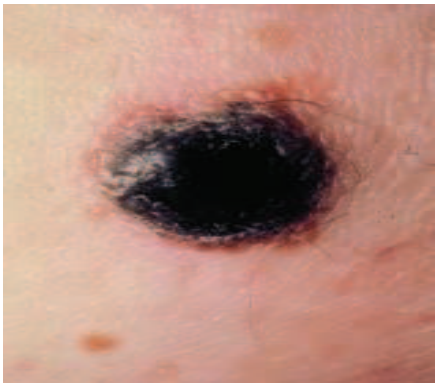
PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

de beauté on utilise la règle ABCDE :

- A : asymétrie, grain de beauté asymétrique
- B : bord, bord irrégulier
- C : couleur, couleur non uniforme
- D : diamètre, diamètre supérieur à 6mm
- E : évolution, le critère le plus important, suspicion de mélanome si évolution d'un ou plusieurs paramètres précédents *(Réseau mélanome ouest, LA ROCHE-POSAY 2010)*

1) Les différentes formes de mélanome

a) Le mélanome nodulaire



Le mélanome nodulaire (10 à 15 % des cas) forme une excroissance de chair de couleur brune ou noire, son évolution est plus rapide. Il faut y penser devant une excroissance qui se développe rapidement et forme une boule de couleur brune, parfois rosée, voire couleur de la peau normale.

(Syndicat national des dermatologues vénérologues 2011).

b) Le mélanome acral

Le mélanome acral (2 à 10 % chez les sujets à peau blanche) se développe en général au niveau des paumes des mains, des plantes des pieds et des ongles. Au niveau des ongles, une bande brune, comme un code barre peut être le signe d'un mélanome débutant. Ce type de mélanome est particulièrement fréquent chez les sujets à peau noire ou pigmentée. *(P.ABIMELEC 2013)*

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Le mélanome de Dubreuilh est la forme la plus rare de mélanome (5 % des cas), il forme une tache brune, large et irrégulière, le plus souvent située sur le visage de sujets âgés de plus de 60 ans; son évolution est plus lente.

(Syndicat national des dermatologues vénérologues 2011).

2) Caractérisation de la tumeur

Grâce aux examens de diagnostic, on détermine le stade du cancer. Trois critères sont pris en compte :

a) Caractéristiques de la tumeur primaire, épaisseur et ulcération, paramètre T

Lorsque des cellules cancéreuses apparaissent, elles sont d'abord localisées à l'enveloppe externe de la peau, l'épiderme. Ensuite, elle se développe pour atteindre les couches plus profondes le derme et l'hypoderme. *(Syndicat national des dermatologues vénérologues 2011).*

L'**épaisseur** de la tumeur donne donc une indication sur le degré d'extension de la maladie au moment du diagnostic. On utilise pour ce faire l'indice de Breslow qui mesure l'épaisseur comprise entre les cellules superficielles de l'épiderme et la cellule maligne la plus profonde.

L'**ulcération**, en surface du mélanome est également un important facteur de pronostic. Il s'agit de la destruction de l'épiderme en regard du mélanome, cette ulcération est visible au microscope, ou parfois à l'œil nu, lorsque le mélanome saigne par exemple.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

glions lymphatiques, la présence ou non de
aramètre N

Les cellules cancéreuses peuvent s'échapper du mélanome primitif et se disséminer ailleurs. Les ganglions lymphatiques, situés à proximité de l'endroit où le mélanome est apparu, peuvent alors être touchés. Les cellules cancéreuses qui circulent entre le mélanome primitif et les ganglions lymphatiques les plus proches peuvent y former de nouvelles tumeurs cutanées ou sous cutanées appelées métastases en transit.

c) Présence ou non de métastases à distance : paramètre M

Les cellules cancéreuses peuvent envahir d'autres organes que les ganglions lymphatiques et y développer des métastases à distance. Les organes les plus souvent touchés par des métastases lors d'un mélanome sont le poumon, la peau, le foie et le cerveau.

3) Stades du cancer

Ces critères, épaisseur et ulcération de la tumeur, atteinte ou non des ganglions lymphatiques, présence ou non de métastases, permettent de définir le stade du cancer selon la classification TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) soit tumeur, ganglions, métastases). La classification actuellement utilisée est la classification pTNM de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), 6ème édition.

Le stade des mélanomes au moment du diagnostic va de I à IV.

- Le stade I désigne les mélanomes localisés de faible épaisseur ou non ulcérés. Les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints. Il n'y a ni métastase (en transit), ni métastase à distance.
- Le stade II désigne les mélanomes localisés de plus grande épaisseur ou avec ulcération. Les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints. Il n'y a ni métastase en transit, ni métastase à distance.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

s mélanomes qui, quelle que soit leur épaisseur, ment locorégional : atteinte des ganglions lymphatiques ou présence de métastases en transit.

- Le stade IV désigne les mélanomes, qui quelle que soit leur épaisseur et l'atteinte ganglionnaire, présente des métastases à distance. On parle aussi de mélanome métastatique.

La stratégie thérapeutique à utiliser va varier en fonction du stade d'avancé de la maladie. (*J. -J. GROB, M. –A. RICHARD et al 2013)*

Stade I	La tumeur est limitée à l'épiderme et ne s'est pas propagée dans le derme. Aucune cellule cancéreuse n'est retrouvée dans les ganglions lymphatiques. Le stade 0 du mélanome est également appelé «mélanome in situ».
Stade II	L'épaisseur de la tumeur est, soit de moins de 2 mm, sans ulcération, soit de moins de 1 mm, mais avec une ulcération, ou la tumeur a envahi la couche inférieure du derme appelée derme réticulaire ou la graisse sous-cutanée. Aucune cellule cancéreuse n'est retrouvée dans les ganglions lymphatiques. Le stade I est divisé en stades IA et IB en fonction de la combinaison de l'épaisseur, de la profondeur de l'invasion dans le derme et de l'ulcération.
Stade III	L'épaisseur de la tumeur est, soit de plus de 1 mm avec ulcération, soit de plus de 2 mm (avec ou sans ulcération). Aucune cellule cancéreuse n'est retrouvée dans les ganglions lymphatiques. Le stade II est divisé en stades IIA, IIB et IIC en fonction de la combinaison de l'épaisseur et de la présence ou de l'absence d'ulcération.
Stade IV	Indépendamment de l'épaisseur de la tumeur et de la présence d'une ulcération, la tumeur s'est propagée aux ganglions lymphatiques (métastases ganglionnaires) ou des groupes de cellules tumorales se trouvent à moins de 2 cm de la tumeur initiale

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

	ques satellites) ou sur le trajet entre la tumeur glions lymphatiques (nodules métastatiques en transit). Les métastases ganglionnaires, les nodules satellites et les nodules en transit sont appelés métastases locorégionales. Le stade III est divisé en stade IIIA, IIIB et IIIC selon la localisation, le nombre et l'étendue des métastases locorégionales où les cellules tumorales se sont propagées.
Stade IV	La tumeur s'est propagée, soit au-delà des ganglions lymphatiques régionaux à une partie de la peau ou à d'autres ganglions lymphatiques, soit à d'autres organes comme le foie, les poumons ou le cerveau

4) Population cible

Deux sous-groupes constituent la population de première ligne :

- les patients diagnostiqués d'emblée à un stade IIIc non résécable ou métastatique (stade IV) Selon les projections de l'INVS (Institue national de veille sanitaire) pour l'année 2011, le nombre de nouveaux cas de mélanome en France est estimé à 9 784 patients. Des données françaises indiquent que 1,5% des patients diagnostiqués pour un mélanome sont d'emblé au stade métastatique (stade IV). On peut ainsi estimer la population incidente de patients atteints d'un mélanome diagnostiqué d'emblé au stade métastatique à 147 patients.

- les patients diagnostiqués à un stade localisé et qui évolueront vers un stade non résécable ou métastatique représente 20% des cas, soit 1 927 patients. Au total, le nombre de patients atteints d'un mélanome métastatique est de 2 074. Le ratio entre le stade III non résécable et le stade IV n'est pas connu. Il est estimé à 10,6% sur la base de l'étude MELODY (l'échantillon à l'inclusion de l'étude MELODY comprenait 195 patients de stade IV et 23 patients de stade III non résécable) et de 11,3% à partir des données autorisation temporaire d'utilisation (ATU) du vemurafenib [DCI] (au 20 février 2012, 29 patients avaient un mélanome au stade IIIc non résécable et 222 à un stade IV en 1ère ligne de traitement). Au total le nombre de nouveaux patients

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

résécable ou métastatique est estimé à 2 320
est présente dans 40 à 60% des mélanomes avancés. La population cible du vemurafenib DCI (ZELBORAF®) dans le traitement de première ligne du mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 est estimée à 1200 patients par an. *(BRISTOL- MYERS SQUIBB 2013)*

5) Les facteurs de risques :

Le risque de développer un mélanome au cours de la vie varie en fonction de facteurs externes, de facteurs environnementaux ainsi qu'en fonction de facteurs génétiques. *(Haute Autorité de Santé 2003)*

- Les facteurs de risque principaux du mélanome cutané sont les **caractéristiques physiques** des individus présentant un faible taux de mélanine produite. La peau claire, les cheveux roux ou blonds, nombreuses éphélides (taches de rousseur), les yeux clairs, une sensibilité particulière au soleil, sont autant de signes de facteurs de risque pour les individus présentant c'est caractéristiques.
- **Les sujets à peau claire** qui présentent de nombreux «grains de beautés » ou naevi sont plus souvent victimes du mélanome. Ce cancer touche aussi de façon exceptionnelle les patients à peau noire ou pigmentée, particulièrement sur les paumes et les plantes des pieds. Le mélanome est très rare chez les personnes à la peau noire et chez les Asiatiques. Quand il survient, il s'agit généralement d'un type particulier de mélanome appelé « mélanome lentigineux des extrémités » ou mélanome acral se développant sur les paumes, la plante des pieds ou sous les ongles.
- Les **facteurs environnementaux et comportementaux** liés à l'exposition solaire et aux ultraviolets artificiels, ainsi que les antécédents personnels de cancers cutanés ou familiaux de mélanome et l'immunodépression sont également à prendre en compte dans le dépistage des personnes à risque de développer un mélanome.
- **L'exposition solaire** excessive est le facteur essentiel du risque de développement de mélanome. Les coups de soleil augmentent le risque de développer un mélanome, surtout ceux survenant durant l'enfance.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

laire peut réduire le risque de développer un doit être associée à d'autres règles simples comme d'éviter de s'exposer au soleil entre 11h et 15h et de se couvrir avec des vêtements, un chapeau et des lunettes de soleil durant l'exposition.

- L'utilisation de bancs solaires: **l'exposition aux UV artificiels** pour obtenir un bronzage accroît le risque de développer un mélanome, en particulier lorsque l'on utilise ces équipements avant l'âge de 30 ans.
- Un autre facteur de risque à prendre en compte est **le nombre de nævus**. Nævus est le terme médical désignant le grain de beauté. La majorité des grains de beauté ne se présentent pas de risque cancéreux, mais la présence de nombreux grains de beauté (plus de 100) ou de grains de beauté atypiques présentant au moins 3 des caractéristiques ABCDE augmentent le risque potentiel de développer au cours de la vie un mélanome.
- Les **nævi congénitaux** présents dès la naissance, de grande dimension, plus de 5 centimètres, présentent un risque de se transformer en mélanome. Les personnes ayant de grands nævi congénitaux doivent donc être suivies régulièrement.
- Pour ce qui est des facteurs génétiques, un **antécédent de mélanome** augmente le risque d'avoir un autre mélanome à un endroit différent. Avoir un parent au premier degré, parents, frères et sœurs, enfants, atteint d'un mélanome augmente le risque d'en développer un soi-même. Certaines mutations génétiques héréditaires sont connues, telles que la mutation du gène CDKN2A.
- **L'âge** de l'individu est également à prendre en compte. Le risque de mélanome augmente avec l'âge, bien que le mélanome soit moins lié au vieillissement que les autres types de cancer et qu'il peut survenir chez les personnes ayant moins de 30 ans.
- Les personnes avec une **immunité réduite** vont avoir un risque plus élevé de développer un mélanome. Le déficit immunitaire peut être provoqué par une maladie comme le sida ou par des immunosuppresseurs.
- Le **Xeroderma Pigmentosum** est une maladie rare et héréditaire qui altère la capacité de l'organisme à réparer les dommages causés par les UV.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

évelopper tous les types de cancers de la peau, nement élevé.

(Institut de cancérologie Gustave Roussy 2012)

6) Le diagnostic

Le diagnostic de mélanome cutané est établi sur l'examen anatomopathogique. Il se fait sur une exérèse complète de la lésion et non sur une biopsie. La biopsie peut entraîner des erreurs diagnostiques. Le tissu tumoral prélevé doit être fixé dans du formol afin de pouvoir faire des études moléculaires ultérieures dans un objectif thérapeutique (notamment la recherche de la mutation BRAF V600E). L'examen anatomopathologique précise s'il s'agit bien d'un mélanome, son type histologique, son épaisseur selon l'indice de Breslow, la présence d'une ulcération, et mesure l'indice mitotique (nombre de mitoses par millimètre carré). Il indique également le caractère complet ou non de l'exérèse. Même si l'exérèse est complète, en fonction du Breslow, une reprise chirurgicale sera réalisée. Quand le compte rendu anatomopathologique conclut à une lésion « ambiguë » ou atypique, un avis dermatologique est indispensable. Le dermatologue pourra demander une seconde lecture anatomopathologique. *(Haute Autorité de Santé 2012)*

Au stade métastatique les zones les plus fréquemment atteinte vont être, d'autre partie de la peau, les poumons, le foie, le cerveau. De manière générale d'autres organes bénéficiant d'une grande vascularisation augmentant les chances de fixation d'une cellule cancéreuse en transite dans la circulation sanguine. *(Institut de cancérologie Gustave Roussy 2012)*

C) Les traitements

L'attitude thérapeutique à adapter va être déterminée par le stade du mélanome. L'attitude la plus fréquente en matière de mélanome est la résection chirurgicale de la tumeur associée ou non à une chimiothérapie par dacarbazine [DCI] intererons α2 a et α2 b ou fotémutine [DCI]. S'il ne peut être enlève par chirurgie ou que les

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

isent pas le patient est alors en échappement
anté 2012)

Depuis 2012, et l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le ZELBORAF® et le YERVOY®, ces patients peuvent, si leur cas le permet, bénéficier de ces nouvelles thérapies du mélanome en échappement thérapeutique.

Quelque soit le stade du mélanome, une première chirurgie dite « **exérèse diagnostique** » servant à confirmer la présence d'un mélanome va avoir lieu, suivie d'une seconde intervention chirurgicale, appelée « **exérèse élargie à but thérapeutique** ». Cette deuxième opération consiste à enlever la tumeur ainsi que de larges marges de peau autour afin d'éviter toute récidive et est habituellement réalisée en ambulatoire.

Les médicaments de chimiothérapie utilisés en premier lieu sont, la dacarbazine DCI par voie intraveineuse et la fotémustine DCI par voie intraveineuse, en particulier en cas de métastases cérébrales très difficiles à traiter.

Au-delà de cette première ligne thérapeutique, il n'y a pas d'attitude standard.

Les médicaments employés, les doses administrées, ainsi que le rythme des cures varient d'une personne à l'autre, en fonction des caractéristiques du cancer et de la tolérance au traitement. C'est pourquoi le plan de traitement est déterminé au cas par cas.

1) La chirurgie

La première exérèse sert à confirmer le diagnostic et préciser l'épaisseur du mélanome.

Dans la majorité des cas, une reprise chirurgicale préventive est nécessaire. Les marges de la reprise d'exérèse seront adaptées à l'épaisseur du mélanome. Il s'agit des marges d'exérèse constatées cliniquement et non données par le compte rendu anatomopathologique. Une marge d'exérèse supérieure à 3 cm n'a pas d'intérêt thérapeutique. Le dermatologue ou le chirurgien complète la première intervention chirurgicale (exérèse diagnostique) en enlevant une bande plus ou moins large de tissu sain autour de la cicatrice de la première exérèse. On appelle aussi cette zone, marge de peau saine ou marge de sécurité.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

l'épaisseur du mélanome qui a été mesurée au
nopathologique.

Les marges d'exérèse recommandées sont les suivantes :

- mélanome in situ : 0,5 centimètre ;
- mélanome de 1 millimètre ou moins : 1 centimètre ;
- mélanome de 1 à 2 millimètres : 1 à 2 centimètres ;
- mélanome de 2 à 4 millimètres : 2 centimètres ;
- mélanome de plus de 4 millimètres : 2 à 3 centimètres.

Pour les mélanomes de Dubreuilh non invasifs, une marge de 1 centimètre est recommandée. (*J. -J. GROB, M. –A. RICHARD et al 2013)*

2) Les chimiothérapies

Le déroulement du traitement est soigneusement planifié par l'équipe médicale en fonction de la situation du patient. Le médecin qui prend en charge le patient lui remet un calendrier qui détermine le lieu et les jours de traitement, ainsi que les noms des médicaments utilisés. *(Haute Autorité de Santé, 2010)*

La durée totale du traitement est variable. Il se compose de périodes de chimiothérapie à proprement parler, appelées cures, et de périodes de repos qui permettent au corps de récupérer entre deux cures. Une évaluation de la réponse thérapeutique, est réalisée après les deux ou trois premières cures. Elle permet de prolonger le traitement s'il est efficace ou de le modifier s'il est inefficace.

Les médicaments de chimiothérapie utilisés pour traiter un mélanome sont administrés sous forme liquide, le plus souvent à l'aide d'un cathéter veineux central appelé chambre implantable.

Avant chaque cure un examen clinique et des examens de sang sont réalisés pour vérifier que l'état de santé du patient permet de poursuivre le traitement. En cas d'anomalies, le traitement peut être remis à plus tard ou modifié.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

éralement à l'hôpital en ambulatoire. Parfois, la domicile. Un soignant vient alors chez le patient pour poser la perfusion et administrer les médicaments.

Les molécules les plus utilisée sont la dacarbazine DCI et la fostémustine DCI.

a) La Dacarbazine DCI

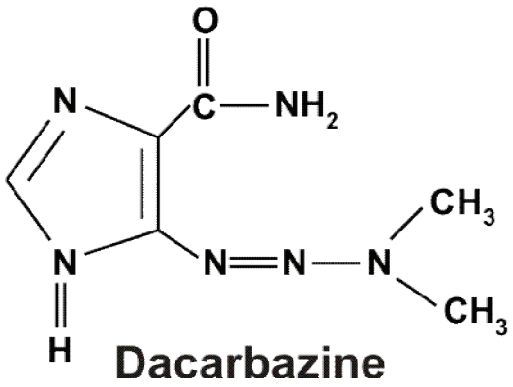


Schéma de la structure de la dacarbazine DCI *(oncoprof, 2000)*

La dacarbazine DCI est un agent cytostatique. L'effet anti néoplasique du médicament est dû à une inhibition de la croissance cellulaire indépendante du cycle cellulaire et à une inhibition de la synthèse de l'ADN. Un effet alkylant a également été démontré et la dacarbazine DCI pourrait également influer sur d'autres mécanismes cytostatiques. *(AFECT, 2003)*

On considère que la dacarbazine DCI n'exerce aucun effet anti-néoplasique à elle seule. Cependant, elle est rapidement convertie, par N-déméthylation microsomale, en 5-amino-imidazole-4-carboxamide et un cation méthyle, responsable des effets alkylants. *(Institut National du Cancer, 2004)*

La dacarbazine est indiquée pour le traitement de patients atteints de mélanome métastatique. La dacarbazine DCI s'administre en cure de 1 à 4 jours toutes les 3 à 4 semaines. Elle peut être administrée seule à la dose de 200 à 250 mg/m2 /jour par injection intraveineuse pendant 5 jours toutes les 3 semaines. Une autre option d'administration est de passer un bolus par voie intraveineuse, la dacarbazine DCI est administrée en perfusion de courte durée, 15 à 30 minutes. Le médecin traitant doit décider de la durée du traitement individuel de chaque patient en tenant compte du stade de la maladie, de la chimiothérapie associée utilisée, de la réponse à la

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

désirables L'administration de l'injection doit être
ter toute extravasation dans les tissus car celle ci entraînerait des douleurs localisées et des dommages tissulaires. En cas d'extravasation, l'injection doit être immédiatement interrompue et le reste de la dose doit être introduit dans une autre veine. *(Haute Autorité de Santé 2008)*

En termes d'effets secondaires dus à l'utilisation de la dacarbazine[DCI] on va retrouver principalement :

- Des troubles gastro intestinaux et hématologiques sévères. Une évaluation extrêmement minutieuse du rapport bénéfice/risque s'impose avant chaque traitement par dacarbazine [DCI]. Les troubles digestifs comme l'anorexie, les nausées et les vomissements sont fréquents et sévères. De rares cas de diarrhées ont été observés.
- Si les symptômes d'un dysfonctionnement hépatique ou rénal ou d'une réaction d'hypersensibilité sont observés, le traitement doit être immédiatement interrompu. Pendant le traitement, la de survenue d'une nécrose hépatique consécutive à une occlusion des veines intrahépatiques doit être prise en compte. Le contrôle régulier de la taille du foie, de la fonction hépatique et des numérations sanguines doit être effectué. Une élévation des enzymes hépatiques (transaminases (ASAT, ALAT), phosphatase alcaline, a été observée de façon peu fréquente. Des cas peu fréquents de nécrose hépatique consécutive à une occlusion des veines intrahépatiques (maladie veino-occlusive) ont été observés suite à l'administration de dacarbazine [DCI] en monothérapie ou dans le cadre d'une polychimiothérapie, Le syndrome est généralement apparu pendant le deuxième cycle de traitement
- Le traitement à long terme peut engendrer une toxicité cumulative pour la moelle osseuse. Le risque de myélosuppression impose une surveillance attentive des érythrocytes, leucocytes et plaquettes. L'apparition d'une toxicité hématopoïétique peut justifier l'arrêt provisoire ou définitif du traitement. Les modifications de la numération sanguine fréquemment observées (anémie, leucopénie, thrombocytopénie) sont fonction de la dose et différées.
- L'extravasation du médicament peut entraîner des dommages tissulaires et des douleurs sévères.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

un agent modérément immunosuppresseur. à virus vivants (vivants atténués), peut entrainer des infections graves voire fatales. Toute vaccination par un vaccin à virus vivant doit être évitée chez les patients recevant de la dacarbazine DCI. Des vaccins inactivés pourront être utilisés à la place lorsqu'ils existent.

- La prise de mesures contraceptives doit être conseillée aux hommes pendant le traitement et pendant six mois après la fin du traitement.
- Des symptômes pseudo grippaux avec épuisement, frissons, fièvre et douleurs musculaires sont occasionnellement observés.
- Des troubles du système nerveux central, tels que des céphalées, des troubles de la vision, un état de confusion, une léthargie et des convulsions, peuvent survenir dans de rares cas. Une paresthésie et des bouffées vasomotrices faciales peuvent se produire peu après l'injection.

La dacarbazine DCI est métabolisée par le cytochrome P450 (CYP1A1, CYP1A2 et CYP2E1). Ceci doit être pris en compte en cas d'administration concomitante d'autres médicaments métabolisés par les mêmes enzymes hépatiques. L'utilisation concomitante de fotémustine DCI peut engendrer une toxicité pulmonaire aiguë.

Pendant le traitement par la dacarbazine DCI, les numérations sanguines, ainsi que les fonctions hépatiques et rénales, doivent faire l'objet de fréquents contrôles. Les réactions gastro intestinales sévères étant fréquentes, il est conseillé de recourir à des antiémétiques et des mesures de prise en charge symptomatique. *(Haute Autorité de Santé 2008)*

b) La Fotémustine DCI

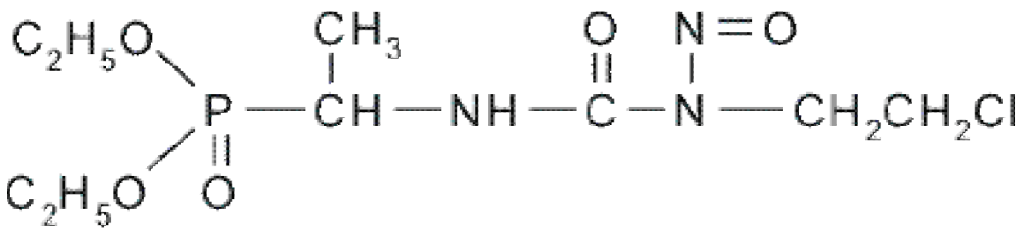


Schéma de la structure de la fotémustine DCI (oncoprof, 2003)

La fotémustine DCI est un agent anti-cancéreux cytostatique de la famille des nitrosourées, à effet alkylant et carbamylant, à spectre d'activité anti-tumorale

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

mique comporte un bioisostère de l'alanine (acide
ilite la pénétration cellulaire et le franchissement de la barrière hémato encéphalique, ce qui peut être mis à contribution en cas de métastases cérébrales. *(AFECT, 2003)*

La fotémustine DCI est administrée par voie veineuse. La fotémustine DCI s'administre une fois par semaine pendant 3 semaines en traitement d'attaque, suivi 4 semaines plus tard par un traitement d'entretien une fois toutes les trois semaines. La posologie habituelle est de 100 mg/m^2, avec trois injections consécutives à une semaine d'intervalle, suivi d'un repos de 4 à 5 semaines. Le traitement d'entretien est fait d'une administration toutes les 3 semaines.

Les principaux effets secondaires dus à l'utilisation de la fotémustine DCI sont d'ordre hématologique.

- Ce qui est caractéristique de cette toxicité hématologique est son caractère retardé. Elle entraîne une thrombocytopénie pouvant être sévère. (4 à 5 semaines après le traitement) et par une leucopénie (5 à 6 semaines après l'injection) L'hématotoxicité peut être augmentée en cas de chimiothérapie antérieure et/ou d'association à des médicaments susceptibles d'induire une toxicité hématopoïétique. Cette toxicité est dose-dépendante et peut devenir cumulative. Des règles précises d'adaptation des doses doivent donc être instaurées. *(Haute Autorité de Santé 2008)*
- L'administration de MUPHORAN® ne peut être envisagée que lorsque le nombre de plaquettes et/ou de granulocytes est acceptable, respectivement 100 000/mm^3 et 2 000/mm^3, en raison de sa toxicité hématologique. Les numérations de formules sanguines seront effectuées avant chaque nouvelle administration et les doses ajustées en fonction du statut hématologique. Le schéma suivant est établi à titre de guide.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

(/mm³)	ocytes (/mm³)	Pourcentage de la dose à administrer
> 100 000	> 2 000	100 %
100 000≥ N>80 000	2 000≥ N>1 500	75 %
	1 500≥ N>1 000	50 %
N≤ 80 000	≤ 1 000	Report du traitement

(Haute Autorité de Santé 2008)

- Un délai de 8 semaines entre le début du traitement d'attaque et le début du traitement d'entretien est recommandé. Entre deux cycles d'entretien, un délai de 3 semaines est préconisé. Le traitement d'entretien ne peut être envisagé que lorsque le nombre de plaquettes et/ou de granulocytes est acceptable, respectivement 100 000/mm^3 et 2 000/mm^3. Il est conseillé de pratiquer un contrôle des paramètres biologiques hépatiques au cours ou au décours du traitement d'attaque.
- En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulant oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.
- L'utilisation de vaccin vivant atténué avec la fotémustine [DCI] expose le patient à un risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Il est donc déconseiller d'utiliser ce type de vaccin avec la fotémustine[DCI].

D'autres effets secondaires ont été également rapportés, avec, des nausées et des vomissements, une élévation modérée, transitoires et réversibles des transaminases, des phosphatases alcalines et de la bilirubine. Egalement des troubles neurologiques transitoires et sans séquelle (troubles de la conscience, paresthésies, agueusie), et de rares cas de toxicité pulmonaire en association à la dacarbazine [DCI]. *(Haute Autorité de Santé 2008)*

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

D'autres molécules de chimiothérapie peuvent être utilisées dans le traitement des mélanomes. Le tableau suivant donne les principaux agents utilisés en regard de leurs principaux effets secondaires.

Chimiothérapies *Administration*	**Principaux effets secondaires**
Cisplatinium[DCI] Cisplatine® (Alkylant, organoplatine) *IVL 4 heures, entourée d'une hyperhydratation*	Rénaux+++ : insuffisance rénale/nécrose tubulaire (importance de l'hyperhydratation) Digestifs : nausées, vomissements+++ Neurologiques : neuropathie, hypoacousie Myélotoxicité : leucopénie, anémie thrombopénie.
Carboplatine[DCI] Paraplatine® (Alkylant) *IVL*	Neurologiques : neuropathie, hypoacousie Digestifs : vomissements, diarrhées Myélotoxicité : leucopénie, anémie, thrombopénie.
Vindésine[DCI] Eldisine® (poison du fuseau, vinca-alcaloïde) *IV*	Neurologiques : neuropathie périphérique ++, iléus paralytique. Digestifs : vomissements, diarrhées Myélotoxicité : leucopénie, anémie, thrombopénie. Bronchospasme
Temozolomide[DCI] Temodal® *Per os à jeûn*	Digestifs : vomissements, diarrhées Myélotoxicité : leucopénie, anémie, thrombopénie.
Bléomycine[DCI] Bléomycine® *IVL*	Fibrose pulmonaire Réactions hyperthermiques atténuées par la prise d'antihistaminiques
Vincristine[DCI] Oncovin® *Intratubulaire*	Neurologiques : liés à la dose totale et au rythme d'administration.

(Réseau mélanome ouest, 2010)

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Il s'agit d'un traitement par interféron pour les mélanomes localisés, il n'est pas systématiquement proposé aux patients, d'une part parce qu'il ne semble bénéficier qu'à une population restreinte de patients et d'autre part parce que les bénéfices de ce traitement s'établissent au prix d'effets secondaires importants.

Le patient va se voir administrer le plus souvent de l'interféron alpha 2, généralement à la suite de l'exérèse dans le but de limiter les récidives. L'interféron est administré en cure par voie intraveineuse pour une durée moyenne de dix huit mois. L'immunothérapie par interféron alpha peut être proposée aux patients, en complément de la chirurgie :

- lorsque l'épaisseur de la tumeur est supérieure à 1,5 millimètre ;

- et/ou en cas d'envahissement ganglionnaire.

Il s'agit d'une option de traitement qui doit être discutée avec le patient, en prenant en compte :

- le bénéfice attendu. Pour le moment, seule une augmentation de la durée de la survie sans récidive du mélanome a été démontrée, ce traitement n'ayant pas démontré une efficacité en terme de durée de vie globale des patients ;
- les effets secondaires.
- les modalités d'administration.

(Institut National du Cancer 2010)

Les mécanismes d'action des interférons son nombreux et difficiles à identifier clairement, néanmoins il a été noté plusieurs effets attribués à ces molécules.

- Un effet direct sur la prolifération cellulaire
- Une différenciation cellulaire avec des modifications de réaction aux facteurs de croissance des cellules tumorales,
- Une modulation de l'activité antigénique des antigènes de surface des tumeurs (notamment les mélanomes),

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Natural Killer, des macrophages ou des cellules

- Une stimulation de cellules lymphocytaires T cytotoxiques spécifiques,
- Une stimulation de la production d'immunoglobulines anti-tumorales,
- Une activation d'autres cytokines au niveau tumoral (notamment l'Interleukine 2 ou IL-2).

L'immunothérapie par interféron n'est pas recommandée chez les malades atteints de maladies auto-immunes et chez les personnes qui ont des troubles psychiatriques ou dépressifs. En effet, le traitement peut provoquer l'apparition ou la dégradation d'un état dépressif.

Deux protocoles sont actuellement utilisés en France en fonction de l'envahissement des ganglions :

- si les ganglions ne sont pas envahis, l'interféron alpha peut être proposé à faible dose (3 MUI - Millions d'Unités Internationales) à raison de 3 injections sous cutanées 3 fois par semaine pendant 18 mois.
- si les ganglions sont envahis, l'interféron alpha peut être proposé à forte dose (20MUI/m2 de peau/jour) en perfusion intraveineuse 5 jours sur 7 pendant 1 mois suivi d'une dose un peu plus faible (10MUI/m2) en sous cutanée, 3 fois par semaine pendant 11 mois. Une hospitalisation est alors souvent nécessaire mais le traitement peut être réalisé en ambulatoire. Ce traitement à forte dose est rarement prescrit en France du fait des effets secondaires très lourds.

a) L'Interféron alpha: ROFERON®

L'Interféron α_2 est un interférons recombinants qui a une durée de vie supérieure dans l'organisme, permettant des administrations plus espacées. C'est un traitement visant à stimuler les défenses immunitaires de l'organisme contre les cellules cancéreuses. C'est un traitement dit adjuvant venant compléter le traitement

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

avec pour but de diminuer le risque de récidive *(Institut National du Cancer 2010)*

Les effets secondaires sont en général plus importants en début de traitement puis tendent à diminuer spontanément, les plus fréquents sont :

- Un syndrome pseudo-grippal avec une fatigue, de la fièvre, des douleurs articulaires et musculaires et des tremblements. Ces effets surviennent essentiellement en début de traitement, environ 6 heures après l'injection et sont très nettement atténués par la prise de paracétamol.
- Rougeur ou induration au point d'injection. *(Institut National du Cancer 2010)*

On observe plus rarement :

- Des troubles digestifs à type de nausées, modification du goût, vomissements, douleurs abdominales et diarrhée.
- Des troubles cardiovasculaires : hypertension artérielle, troubles du rythme cardiaque
- Des troubles neurologiques : vertiges, troubles visuels, perte de mémoire, modification de l'humeur, dépression.
- Une altération du foie, surveillée par les mesures des gammas GT et des phosphatases alcalines principalement.
- Une diminution des valeurs sanguines avec une anémie (baisse des globules rouges), une thrombopénie (baisse des plaquettes) et une leucopénie (baisse des globules blancs).

Une surveillance biologique pré-thérapeutique doit être établie, elle sera renouvelée tous les 3 mois. Cette surveillance comporte les principales valeurs habituelles des surveillances, NFS (numération de formule sanguine), ionogramme, urée, créatinine, Ph alcalines, gamma GT. Les valeurs biologique limites sont les même que pour tout autre bilan.

Si une anomalie des valeurs biologiques est majeure ou récidive à la reprise du traitement, on peut discuter de reprendre l'interféron à une dose inférieure de 50 %. Si malgré cette diminution de dose l'anomalie se reproduit on arrêtera alors définitivement l'interféron. *(Réseau mélanome ouest, 2010)*

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

C'est la méthode de traitement privilégiée en cas de métastase osseuse. Mais cette thérapie n'est que palliative et ne peux que ralentir la progression de la maladie.

5) Récapitulatif

Le tableau suivant résume les traitements possibles en fonction du stade du cancer.

stade	Traitements
Stade I: mélanome localisé	• Chirurgie : le mélanome est enlevé. • Immunothérapie adjuvante en complément de la chirurgie par interféron alpha : elle peut être proposée en option pour les mélanomes dont l'épaisseur est supérieure à 1,5 mm. Elle vise à réduire le risque de récidive.
Stade II: mélanome localisé	• Chirurgie : le mélanome est enlevé. • Immunothérapie adjuvante en complément de la chirurgie par interféron alpha : elle peut être proposée en option pour les mélanomes dont l'épaisseur est supérieure à 1,5 mm. Elle vise à réduire le risque de récidive.
Stade III: mélanome avec envahissement locorégional (atteinte des ganglions lymphatiques ou présence de métastases « en transit »)	• Chirurgie : le mélanome est retiré, tout comme les ganglions à proximité. • Immunothérapie adjuvante par interféron alpha : elle peut être proposée en option. Elle vise à réduire le risque de récidive. • Radiothérapie externe : elle peut être utilisée comme traitement adjuvant après

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

	discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire. • Chimiothérapie : elle peut être proposée pour le traitement des mélanomes que l'on ne peut pas retirer par la chirurgie.
Stade IV: mélanome avec métastases à distance	• Chirurgie : l'exérèse chirurgicale des métastases est discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire. • Radiothérapie externe : c'est le traitement de référence des métastases osseuses. Elle est éventuellement associée à la chimiothérapie ou à la chirurgie. Elle est dite palliative, c'est-à-dire qu'elle vise à freiner la progression de la maladie, et donc à atténuer les effets de cette progression dont la douleur. • Chimiothérapie : elle peut être proposée pour le traitement des mélanomes avec atteinte métastatique viscérale. Elle est proposée pour maîtriser le développement de la maladie et soulager les symptômes d'une maladie avancée. • Immunothérapie : elle peut être proposée après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

6) Les effets secondaires possibles en cas d'association

En plus des effets secondaires propres à chacun des traitements utilisés, l'association de plusieurs méthodes de traitement peut provoquer l'apparition d'autres effets secondaires.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

re à type de syndrome de détresse respiratoire fotémustine DCI a été associée simultanément, le même jour, à des doses élevées de dacarbazine DCI. La fotémustine DCI et la dacarbazine DCI ne doivent pas être utilisées simultanément. La dacarbazine DCI doit être administrée plus d'une semaine après l'administration de fotémustine DCI. En cas d'association, le protocole est clairement établie avec, en traitement d'attaque: fotémustine DCI 100 mg/m^2/jour aux jours 1 et 8 plus dacarbazine DCI 250 mg/m^2/jour aux jours 15, 16, 17 et 18. Le traitement d'entretien: toutes les 3 semaines avec, fotémustine DCI 100 mg/m^2/jour au jour 1 et dacarbazine DCI 250 mg/m^2/jour aux jours 2, 3, 4 et 5. *(Haute Autorité de Santé 2008)*

D) Constat actuel.

Les mélanomes métastatiques sont associés à un pronostic défavorable (médiane de survie de 7 mois).

Différentes chimiothérapies standards sont utilisées en pratique : dacarbazine DCI, fotémustine DCI, hautes doses d'IL-2, paclitaxel DCI (hors AMM) en association ou non avec le cisplatine DCI ou le carboplatine DCI (hors AMM), avec des taux de réponses modestes de l'ordre de 20% et des taux de rémissions complètes de moins de 5%. En cas de récidive de la maladie il a été constaté une forte résistance des tumeurs aux traitements de chimiothérapie classique. *(Institut de cancérologie Gustave Roussy 2012)*

C'est dans ce contexte que l'ipilimumab DCI (YERVOY®) et le vemurafenib DCI (ZELBORAF®) représentent un progrès significatif dans la prise en charge des patients atteints de mélanome métastatique après échec de traitement par au moins une ligne de chimiothérapie. Ces deux molécules ont obtenu leurs AMM à 6 mois d'écart pour la même pathologie et ont toutes les deux obtenu un avis favorable de la commission pour cette indication de traitement du mélanome. Il est donc intéressant de les comparer l'une à l'autre ainsi qu'à une autre molécule de chimiothérapie couramment utilisée dans le traitement des mélanomes afin de comprendre en quoi elles représentent sune réelle avancée pour les patients.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

II) YERVOY®

L'ipilimumab[DCI] commercialisé sous le nom de YERVOY® par le laboratoire Bristol Myers Squibb, est un anti corps monoclonal humanisé dirigé contre l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques.

Il est indiqué dans le traitement des mélanomes avancés de stade III ou IV, c'est-à-dire non résécables ou métastatiques, chez des patients adultes ayant déjà été traités par une autre thérapie.

Son action sur le mélanome est indirecte, il active les lymphocytes T cytotoxiques en inhibant un récepteur antigène régulant de façon négative leur activation et leur prolifération, ce qui a pour effet d'augmenter le nombre de lymphocytes T cytotoxiques qui vont ensuite infiltrer la tumeur pour la détruire en jouant leur rôle d'inducteur de cytolyse.

B) Structure du YERVOY®

L'ipilimumab[DCI] est un anticorps monoclonal entièrement humain de l'immunoglobuline G (IgG), sous-catégorie 1, chaîne légère kappa, se liant spécifiquement au CTLA-4 avec une avidité apparente de 10,5 nm, et il présente une cinétique de liaison et de dissociation relativement lente. La formule moléculaire du produit prédominant est C6572 H10126 N1734 O2080 S40. L'Ipilimumab[DCI] est formé de quatre chaines de polypeptides, identiques deux à deux, deux chaines lourdes de 447 acides aminés et deux chaines légères de 215 acides aminés, pour un poids moléculaire total de 147 991 Da (dalton). L'ipilimumab[DCI] est produit par culture cellulaire mammifère (ovaire de hamster chinois).

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

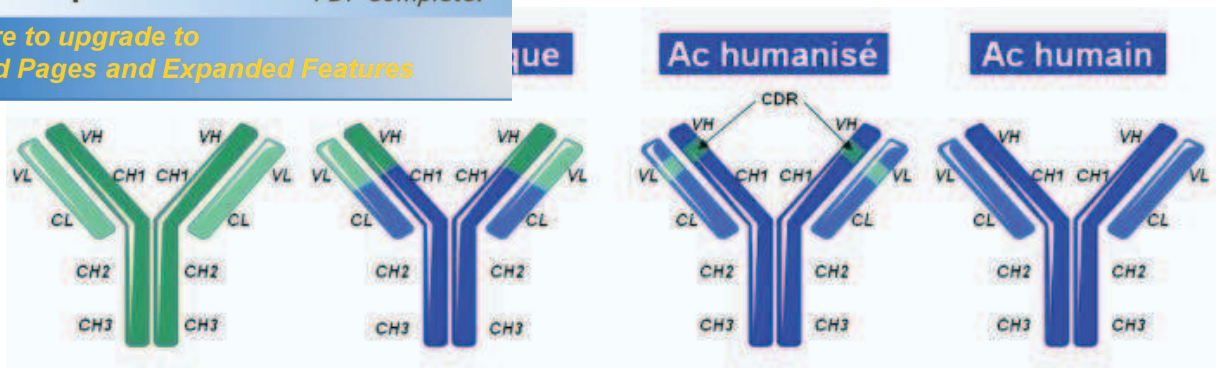


Schéma de structure de quatre classes d'anticorps. (*E TARTOUR, D. BELLET, et al. 2012)*

Ac : anticorps ; CDR : complementary determining region ; CH : partie constante de la chaîne lourde ; CL : partie constante de la chaîne légère ; VH : domaine variable de la chaîne lourde ; VL : domaine variable de la chaîne légère.

Un anticorps aussi appelé immunoglobuline est une protéine immunitaire spécifique ayant une forme de Y. Elle est constituée de quatre chaines d'acides aminés reliées entre elles par des ponts disulfures. Ces chaines sont identiques deux à deux, deux chaines lourdes et deux chaines légères kappa. Les deux types de chaines interviennent dans le fragment Fab (fragment anti body) qui reconnait un seul antigène spécifiquement. Seules les chaines lourdes sont impliquées dans le fragment FC (fragment constant) qui est reconnu par certaines cellules du système immunitaire pour permettre la destruction des antigènes.

Les immunoglobulines ne sont produites que par les lymphocytes B. Chaque lymphocyte B ne produit qu'une seule immunoglobuline qui ne sera activée qu'en présence d'un seul antigène spécifique. Il existe cinq types de chaînes lourdes, désignées par les lettres grecques gamma α (alpha), μ (mu), δ (delta), ε (epsilon), qui définissent les cinq classes d'immunoglobulines, respectivement IgG, IgA, IgM, IgD, et IgE. Certaines classes sont divisées en sous classes comme pour les IgG (IgG1 à IgG4) et les IgA (IgA1 et IgA2). Il existe deux types de chaînes légères, appelées κ (kappa) et λ (lambda) qui peuvent se combiner avec n'importe quel type de chaîne lourde. *(Collège des Enseignants d'Immunologie, 2012)*

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

rties uniformément dans les compartiments intra-
ient la classe majoritaire lors de la réponse secondaire et l'essentiel des gammaglobulines plasmatiques. Les IgA sont majoritaires dans les sécrétions muqueuses et elles sont à plus de 80% sous forme dimérique, Les IgM présentent une structure pentamérique et sont essentiellement confinées dans le compartiment intravasculaire. Les IgM constituent la plupart des anticorps "naturels" et sont majoritaires lors de la réponse primaire. Les IgD sont des monomères qui représentent moins de 1% des immunoglobulines plasmatiques. Leur fonction biologique n'est pas connue précisément. Les IgE sont des monomères à quatre domaines constants. Elles sont présentes soit sous forme de traces dans le sérum, soit fixées à la surface des mastocytes et des basophiles à un récepteur de haute affinité (Fc/RI). Les IgE jouent un rôle dans l'immunité anti-parasitaire contre les helminthes, et dans les réactions d'hypersensibilité immédiate. *(Collège des Enseignants d'Immunologie, 2012)*

YERVOY® est fourni à une concentration nominale de 5 mg/mL d'ipilimumab[DCI] dans des flacons à usage unique de 50 mg et 200 mg. Chaque millilitre contient 5 mg d'ipilimumab[DCI], 3,15 mg de chlorhydrate de Tris, 5,85 mg de chlorure de sodium, 10 mg de mannitol, 0,04 mg d'acide diéthylènetriamine pentaacétique (DTPA), 0,1 mg de polysorbate 80 et de l'eau pour injection, USP à un pH approximatif de 7. De l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique est ajouté au besoin pour ajuster le pH. (*BRISTOL-MYERS-SQUIBB, 2011)*

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

1) Rappel immunologique.

Pour comprendre l'intérêt du mécanisme d'action du YERVOY®, il faut présenter le système immunitaire et surtout le rôle de chacune des cellules qui le composent.

Le rôle du système immunitaire est de reconnaitre le SOI du NON-SOI. Pour cela l'organisme réagit de deux manières en développant une immunité naturelle non-spécifique et une autre spécifique acquise. La naturelle est due aux cellules immunitaires capables de phagocytose (polynucléaire neutrophile, macrophage), aux cellules NK (Natural Killer) et aux systèmes du complément. L'immunité acquise est due aux cellules capables de reconnaitre spécifiquement un antigène du NON-SOI, les lymphocytes B et T.

Toutes les cellules de l'organisme sain, produisent des protéines qu'elles expriment à la surface de leur membrane et qui permettent de les reconnaitre comme faisant partie du corps. Ces protéines sont appelées protéine HLA pour Human Leukocyte Antigen. Ces protéines HLA font partie des protéines du CMH humain (complexe majeur d'histocompatibilité) et doivent leur nom à Jean Dausset prix Nobel de Médecine de 1958 qui en a fait la première description sur des leucocytes. Les protéines du CMH sont codées par des gènes du chromosome 6 chez l'Homme.

Il existe trois classes de produits de ces gènes. *(J.-C. GLUCKMAN 1998)*

La classe I ou CMH I présente sur toutes les cellules nucléées et intervenantes dans la présentation des peptides endogènes aux lymphocytes T CD8+.

La classe II ou CMH II présente sur les cellules présentatrices d'antigènes (macrophage et lymphocytes B) et intervenant dans la présentation des antigènes exogènes aux lymphocytes T CD4+.

La classe III ou CMH III est rattachée aux deux autres mais n'intervient pas dans la présentation d'antigène mais dans la régulation de la réponse immunitaire. *(J.-C. GLUCKMAN 1998)*

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Les polynucléaires qui représentent 40 à 75% des leucocytes, tirent leur nom de leur noyau multilobé. Ils contiennent de nombreuses granules dans leur cytoplasme et sont capables de phagocytose. Leur taille est de 12 µm. On distingue trois classes de polynucléaires les neutrophiles les éosinophiles et les basophiles. Ils assument tous différentes fonctions.

Les polynucléaires neutrophiles

Les neutrophiles sont principalement responsables de la défense contre les bactéries. Les polynucléaires neutrophiles (PNN) possèdent un noyau comportant deux à cinq lobes reliés par des ponts de chromatine. Ses granules ne sont ni éosinophiles, ni basophiles ; certaines correspondent à des lysosomes. Les granulations neutrophiles, spécifiques, sont habituellement arrondies. D'un diamètre de l'ordre de 0,1 µm, elles contiennent des phosphatases alcalines et des substances bactéricides comme des protéines cationiques appelées phagocytines. *(B. BONNOTTE, C. HOARAU, et al, 2011)*

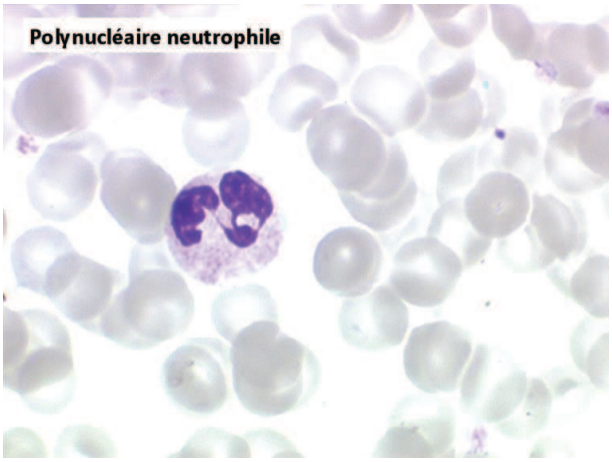


Photo d'un polynucléaire neutrophile. *(cytologie-sanguine.com, 2012)*

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Les éosinophiles servent à la défense anti parasitaire de l'organisme. Les polynucléaires éosinophiles (PNE) possèdent un noyau bilobé et des granulations éosinophiles. Leur nombre augmente également en cas de réaction allergique. Les polynucléaires éosinophiles, représentant 1 à 3 % de l'ensemble des leucocytes, ont un diamètre de l'ordre de 12-15 µm, mais se distinguent des polynucléaires neutrophiles par la présence de granulations spécifiques éosinophiles (acidophiles). Les granulations éosinophiles sont assez volumineuses (environ 0,5 à 1,5 µm). Elles correspondent à des lysosomes et contiennent notamment des phosphatases acides, de la cathepsine, des ribonucléases. *(B. BONNOTTE, C. HOARAU, et al, 2011)*

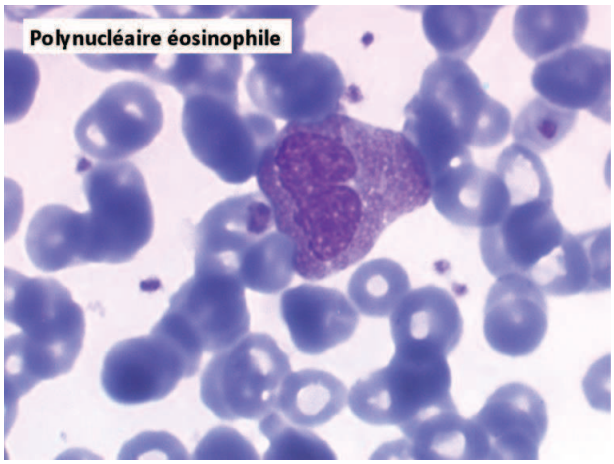


Photo d'un polynucléaire éosinophile. *(cytologie-sanguine.com, 2012)*

Les polynucléaires basophiles

Les polynucléaires basophiles, représentant 0 à 0,5 % de l'ensemble des leucocytes, ont un diamètre de 15-18 µm. Le noyau irrégulier, est souvent masqué par la présence des granulations basophiles spécifiques. Ces dernières (d'un diamètre de l'ordre de 0,5 µm) sont riches en histamine et en héparine. Les fonctions des polynucléaires basophiles sont encore mal connues (rôle supposé dans les réactions d'hypersensibilité retardée). *(B. BONNOTTE, C. HOARAU, et al, 2011)*

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Photo d'un polynucléaire basophile. *(cytologie-sanguine.com, 2012)*

Les monocytes

Les monocytes représentent 3 à 7 % de l'ensemble des leucocytes. D'une taille de l'ordre de 15-18 µm, ces cellules possèdent des noyaux de forme variable, volontiers encochés Ils sont également appelés macrophages et contribuent à phagocyter les éléments extérieurs à l'organisme ainsi que certains déchets. *(B. BONNOTTE, C. HOARAU, et al, 2011)*

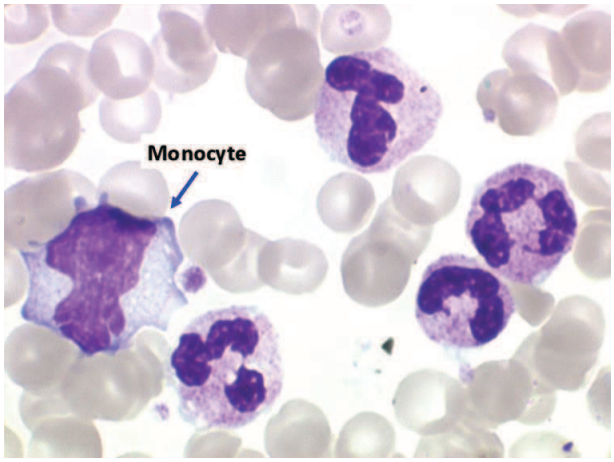


Photo d'un monocyte. *(cytologie-sanguine.com, 2012)*

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

La cellule NK (cellule « Natural Killer ») fait partie des lymphocytes car elle découle du progéniteur lymphoïde au niveau de la moelle osseuse. Les cellules NK participent à l'immunité naturelle à médiation cellulaire. Elles jouent un rôle dans la reconnaissance et la lyse de cellules infectées ou anormales, sans besoin de cellule présentatrice d'antigène. Leur action est analogue à celle des lymphocytes T cytotoxiques, l'évolution les a quand même conservées car à la différence des lymphocytes, les NK peuvent reconnaitre la non présence ou l'anormalité de structure normalement présente, et le cas échéant induire la lyse de la cellule concernée. La cellule NK est, caractérisée par le cluster de différentiation CD56. La spécificité de ces cellules est d'être capable de lyser des cellules malades sans nécessiter d'activation préalable et sans rentrer en contact avec l'agent pathogène La cellule NK peut tuer les cellules cibles de manière spontanée, en faisant intervenir les molécules de classe 1 du CMH, et est capable de faire la différence entre une cellule saine et une cellule « malade ». *(E TARTOUR, D. BELLET, et al 2011).* Pour se faire elle présente deux grands types de récepteurs :

- des **récepteurs activateurs** ayant comme ligand le **« ligand activateur** » présent à la surface des cellules de l'organisme.
- des **récepteurs inhibiteurs** ayant comme ligand les molécules de classe 1 du CMH qui sont exprimées par toutes les cellules saines nucléées de l'organisme.

La cellule NK est donc spontanément une cellule tueuse envers toutes les cellules, mais inhibée par la présence de molécule de classe 1 du CMH, d'où sont nom de cellule « Natural Killer », ce qui donne en français « cellule tueuse naturelle ». La cellule NK exprime également :

- Un **dimère DAP-12** associé au récepteur activateur nécessaire à la transmission du signal intracellulaire.
- Un **récepteur RFc** qui reconnait les fragments constants (Fc) des anticorps Ig-G. En effet,, ces anticorps jouent le rôle d'opsonines, qui sont reconnus par la cellule NK permettant la lyse de la cellule cible. Le récepteur RFc est le cluster de différenciation **CD16** des lymphocytes.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Les cellules NK agissent de deux manières différentes afin de jouer leur rôle de cellule tueuse :

- Par une réaction d'activation-inhibition qui suit la théorie du « missing self ».
- Par reconnaissance des anticorps suivant le mécanisme ADCC (Antibody Dependant Cell mediated Cytotoxicity) la cellule NK une cytotoxicité dépendante des anticorps.

Dans les conditions normales, la cellule cible présente à sa surface le ligand activateur et les molécules du CMH-I. Le récepteur activateur est donc activé de manière permanente, mais la transmission du signal par DAP-12 est inhibée par la liaison des molécules du CMH-I au récepteur inhibiteur. Lorsqu'on est en présence de cellule anormale (cellule infectée, cellule tumorale), très souvent l'infection ou la cancérisation d'une cellule entraine une modification de l'expression des molécules de classe 1 du CMH afin de ne pas être reconnue par les lymphocytes T. De cette manière l'inhibition des cellules NK va être levée et le signal est transmis par DAP-12 permettant la lyse de la cellule cible. *(E TARTOUR, D. BELLET, et al 2011)*

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

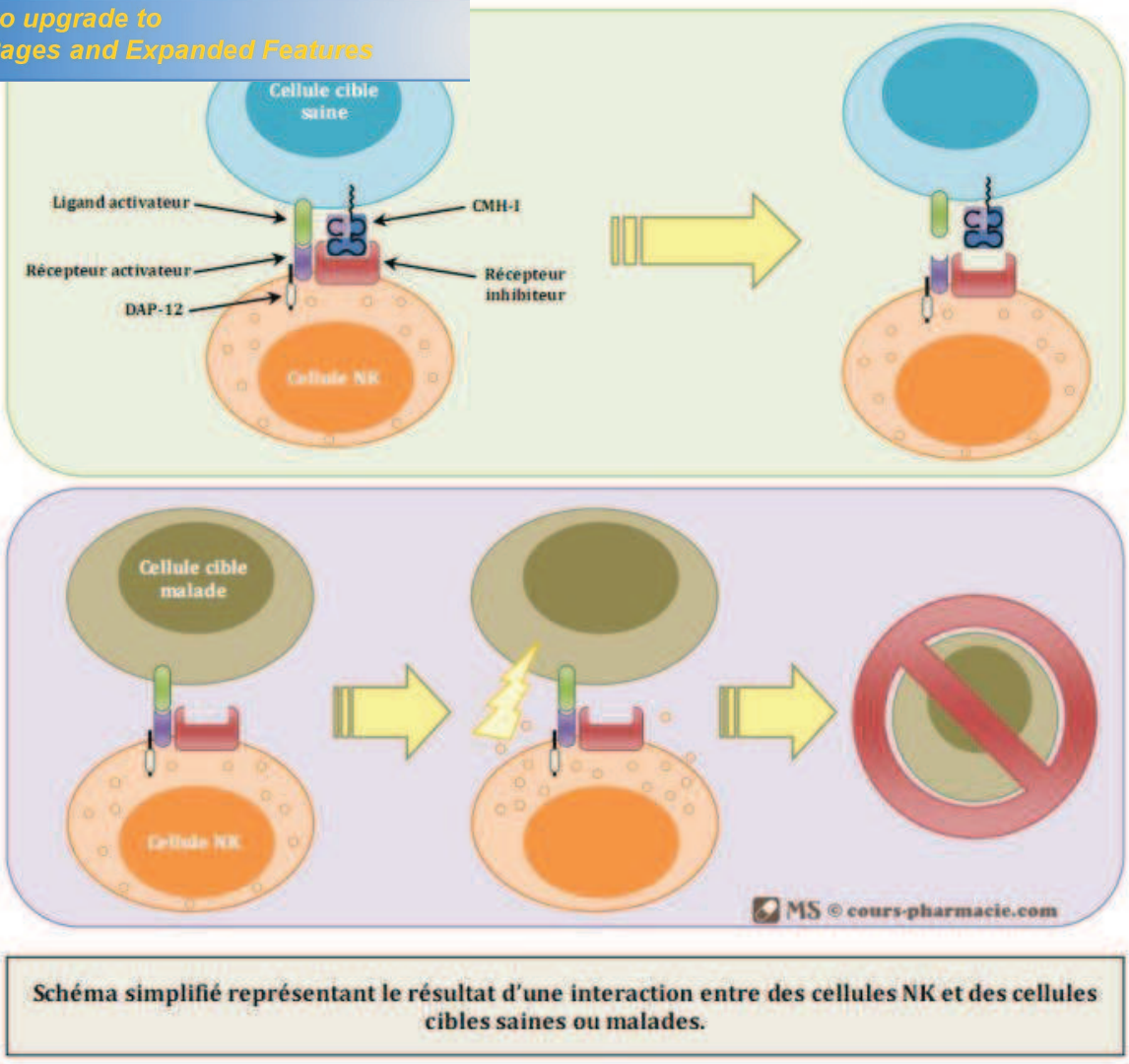


Schéma simplifié représentant le résultat d'une interaction entre des cellules NK et des cellules cibles saines ou malades.

(J. MOREL, J-M BERTHELOT, 2012)

Le Complément

Le système du Complément intervient non seulement dans la destruction des agents infectieux et dans l'élimination des complexes immuns, mais aussi dans le contrôle des réponses inflammatoires et la modulation des réponses immunes spécifiques. C'est un ensemble de protéines à synthèse hépatique sous forme circulante dans le plasma et sous forme de récepteurs membranaires présents à la surface de nombreux types cellulaires. Ce système fait parti de l'Immunité innée impliquant une activation, sans reconnaissance spécifique d'une cible, qui repose sur des liaisons physico-chimiques. La voie classique, alterne et celles des lectines, sont les trois voies pouvant être activées par des composants chimiques qui leur sont spécifiques.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

des cascades d'activations par protéolyses ues. Ces trois voies d'activation convergent vers la protéine centrale du système du Complément, appelée C3. Cette protéine est la cible des complexes enzymatiques issus des voies d'activation qui la clivent, ce qui entraîne la production d'un fragment appelé C3b. Ce dernier peut alors initier différentes voies effectrices à l'origine de la diversité des fonctions du Complément. L'ensemble du système est étroitement régulé par un réseau de protéines plasmatiques et membranaires intervenant à différents niveaux. *(B. BONNOTTE, C. HOARAU, et al, 2011)*

Les lymphocytes

Les lymphocytes représentent 20 à 40 % de l'ensemble des leucocytes. Ce sont des cellules arrondies, de petite taille 7 à 9 µm de diamètre avec un grand noyau à chromatine dense et un mince anneau de cytoplasme contenant des ribosomes mais très peu de lysosome et de mitochondrie. Il n'y a pas de différence morphologique entre les lymphocytes B et T., la différentiation se fait en deux phases. La première est indépendante des stimulations de l'environnement, alors que la seconde repose sur l'activation de lymphocytes matures en présence d'antigène spécifique, ce qui va permettre une réaction immunitaire spécifique. Ils constituent une population de cellules dites "immunocompétentes", impliquées dans la coordination des réponses immunitaires de l'organisme. *(J. MOREL, J-M BERTHELOT, 2012)*

L'aspect le plus courant est représenté par le petit lymphocyte. Cette cellule, d'une taille moyenne de 6 à 8 µm, possède un volumineux noyau dense tandis que le cytoplasme est réduit à une mince couronne périphérique. Les moyens ou grands lymphocytes (dont la taille peut atteindre 15 µm) sont peu nombreux. *(M. MARK 2011)*

Les lymphocytes circulant dans le sang sont capables de se fixer au niveau des tissus périphériques en particulier dans les organes lymphoïdes comme les ganglions lymphatiques et la rate. Les lymphocytes T sont impliqués dans les réactions d'immunité à médiation cellulaire (infections virales, rejet de greffe,

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

. Les lymphocytes B sont impliqués dans les umorale (infections bactériennes). La plupart des réactions immunitaires font intervenir les deux populations lymphocytaires T et B avec un phénomène de coopération. *(M. SIMON, 2009)*

Dans le système immunitaire, pour que l'immunité spécifique fonctionne correctement, elle nécessite l'intervention de cellules capables de présenter des antigènes induisant une réponse immunitaire. Ces cellules sont appelées cellules présentatrices d'antigène. Les macrophages et les lymphocytes B, les cellules dendritiques sont les principales cellules capables d'assurer cette fonction de présentation d'antigène. *(M. GOUGEROT-POCIDALO, L. PRIN, 2012)*

En ce qui concerne les lymphocytes T cytotoxiques qui nous intéressent plus particulièrement, ce sont les cellules dendritiques qui jouent le rôle principal de cellules présentatrices d'antigène.

Les cellules dendritiques sont spécialisées dans la capture, le transport, l'apprêtement et la présentation des antigènes aux lymphocytes T. Elles sont réparties dans tout l'organisme, sont dotées de capacité de migration et, de ce fait peuvent se déplacer du site de capture des antigènes vers les sites d'interactions cellulaires. Les cellules dendritiques ont la capacité de déclencher une réponse immunitaire, utile dans la défense anti infectieuse ou anti tumorale. *(M. GOUGEROT-POCIDALO, L. PRIN, 2012)*

Les antigènes extracellulaires qui sont endocytés, rejoignent le phagosome qui fusionne avec le lysosome. Les protéines antigéniques sont scindées en petits peptides qui s'associent aux molécules HLA de classe II, lesquelles sont alors exportées à la membrane et capables de présenter ces peptides aux lymphocytes T CD4 helpers. Les antigènes synthétisés par la cellule elle-même sont dégradés dans le cytoplasme par l'intermédiaire du protéasome et s'associent sous forme de peptides aux molécules HLA de classe I qui présentent l'antigène aux lymphocytes T CD8 cytotoxiques. Le processus d'apprêtement fait passer les cellules dendritiques d'un stade immature à un stade mature. Les cellules immatures ont la capacité de capturer l'antigène et de l'apprêter, principalement par l'expression de récepteurs de

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

es portées par les agents microbiens et viraux e des cellules eucaryotes. La cellule mature n'exprime plus ces molécules. La cellule immature exprime des molécules du CMH de classe II intra cytoplasmiques, dans la cellule mature, ces molécules sont exportées à la membrane, permettant la présentation. Ces cellules dendritiques matures ont donc toutes les propriétés pour stimuler efficacement les lymphocytes T. Après avoir capturé et apprêté les antigènes, elles migrent dans les régions riches en lymphocytes et expriment en grande quantité à leur surface des complexes peptides CMH ainsi que des molécules de costimulation. Elles peuvent alors délivrer aux lymphocytes T les signaux d'activation, de prolifération et de différenciation qui leur sont nécessaires. L'interaction cellule dendritique-lymphocyte implique un dialogue dans les deux sens qui fait intervenir la reconnaissance du peptide par le récepteur T (TCR) associé au complexe CD3, les molécules du CMH, les molécules de costimulation et les molécules d'adhésion, c'est la somme de tous ces signaux qui aboutira à l'activation ou l'inhibition du lymphocyte. . *(J.-C. GLUCKMAN 1998)*

b) Mode d'action des lymphocytes T

Les lymphocytes T sont des cellules de l'immunité spécifique, ce qui nécessite de pouvoir reconnaitre spécifiquement des antigènes nécessitant une réaction du système immunitaire. Les antigènes peptidiques, pour être reconnus par les lymphocytes T, doivent au préalable être rendus accessibles à un récepteur pour l'antigène présent à la surface du lymphocyte T (TCR). Cette fonction de présentation de l'antigène est assurée par les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH). *(M. SIMON 2009)*

Quand l'organisme rencontre une cellule cancéreuse, tout le problème est de la reconnaitre comme ne faisant plus partie du SOI, car de par son activité d'envahissement et de multiplication anarchique, elle met en danger le reste de l'organisme. Comme il s'agit d'une cellule, les principaux acteurs de la réponse immunitaire seront les lymphocytes T ainsi que les cellules NK. Dans le cas d'une tumeur comme le mélanome qui nous intéresse ici c'est le CMH de type I qui va jouer un rôle important dans l'activation de la réponse immunitaire vis-à-vis des cellules

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

cellules cancéreuses échappent à l'action des ur protéines du CMH I, ce qui empêche la liaison des récepteurs TCR des lymphocytes et donc l'activation de ceux-ci. *(Collège des Enseignants d'Immunologie, 2012)*

L'activation d'un lymphocyte T cytotoxique (CD8+), lui permettant de jouer son rôle de destruction de cellules anormales, est la résultante de la somme de plusieurs signaux envoyés au lymphocyte par une cellule présentatrice d'antigène.

Les lymphocytes T-CD8 sont activés par des fragments antigéniques présentés par des molécules du **CMH-I**. Les lymphocytes T-CD8 circulent à l'état pré-cytotoxique et reçoivent des signaux d'activation pour devenir cytotoxiques. Ces signaux leurs sont donnés suite à leur interaction, avec la cellule présentant le fragment antigénique associé au CMH-I. on distingue deux types de signaux :

- Des **signaux de stimulation** permis par des kinases qui phosphoryleront les motifs ITAM des régions intra-cytoplasmique des chaînes du CD3 associées au TCR.
- Des **signaux de costimulation**, indispensables à une activation totale du lymphocyte, qui sont induits par l'interaction entre le cluster de différenciation **CD28** présent à la surface du lymphocyte T-CD8 et le récepteur **B7.**

Le récepteur B7 est exprimé par les cellules présentatrices d'antigène (macrophages, cellules dendritiques et lymphocytes B). L'activation n'est pas directe, et nécessite une seconde interaction avec une cellule présentatrice d'antigène qui sera principalement la cellule dendritique.

La cellule dendritique exprime parfois trop faiblement le récepteur B7. De cette manière, suivant la situation à laquelle on est confrontée, le lymphocyte T-CD8 peut être activé par :

La cellule dendritique infectée : Les cellules dendritiques infectées présentent directement le B7 et en quantité suffisante. Ils permettent ainsi l'activation du LT cytotoxique qui ira lyser la cellule cible présentant l'antigène. L'antigène devra être présenté par les molécules du CMH-I et donc correspondre à des antigènes synthétisés dans la cellule (antigène viral…).

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

ée par cross-priming ou cross-présentation :

ées nécessitent préalablement l'internalisation de l'antigène qui sera dégradé dans le cytoplasme, afin d'être présenté par des molécules du CMH-I, bien que l'antigène vienne de l'extérieur.

- La **cross-présentation** est basée sur le fait que la paroi du phagosome comporte des constituants du réticulum endoplasmique (CMH-I, transporteurs). Après internalisation des fragments d'antigènes sont rejetés dans le cytoplasme par des canaux. Ces antigènes sont dégradés par le protéasome et à nouveau internalisés dans le phagosome afin de s'associer aux molécules de classes 1 du CMH.
- Le **cross-priming** est basée sur le fait que certain agents infectieux vont induire l'apoptose des cellules phagocytaires. Il se forme ainsi des **microparticules apoptotiques** qui vont être internalisées par des cellules dendritiques.

Le souci de ces cellules est, qu'elles expriment trop faiblement le B7 ; ce cas de figure nécessite l'aide des LT-CD4 (LT-H1 en particulier). Les LT-H1 vont reconnaître les antigènes présentés par les molécules du CMH-II exprimées à la surface des cellules dendritiques, et c'est l'interaction entre le ligand du récepteur CD40 présent à la surface des LT-H1 et le cluster de différenciation CD40 présent à la surface des cellules dendritiques qui induira, l'augmentation de l'expression du B7. Cette augmentation d'expression du B7 permettra ainsi la formation des signaux de costimulation et donc l'activation des lymphocytes T cytotoxiques.

La protéine CTLA4 (pour Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4) est un récepteur exprimé à la surface des lymphocytes T. Il s'agit d'un compétiteur naturel de CD28 pour la liaison au ligand B7 situé sur la surface des cellules présentatrices d'antigènes. L'activation de CTLA4 par le ligand a un effet d'inhibition de l'activation des lymphocytes T et donc de la réponse immune (alors que CD28 a un effet activateur). (*K. D McCOY, G. LE GROS 2011)*

CTLA4, exprimé à la surface des lymphocytes T activés, interagit avec B7 à la surface des cellules dendritiques pour traduire un signal négatif aux lymphocytes T. cette liaison présente deux particularités par rapport à CD28, d'une part une affinité

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

élivrance d'un message d'inhibition des fonctions
ngagé en même temps, ce qui peut se produire par exemple si le lymphocyte T est confronté à des cellules tumorales exprimant un nombre très restreint de molécules B7 (le petit nombre de molécules B7 sera alors préférentiellement engagé par CTLA-4 et l'activation de lymphocytes sera inhibée. (*K. D McCOY, G. LE GROS 2011)*

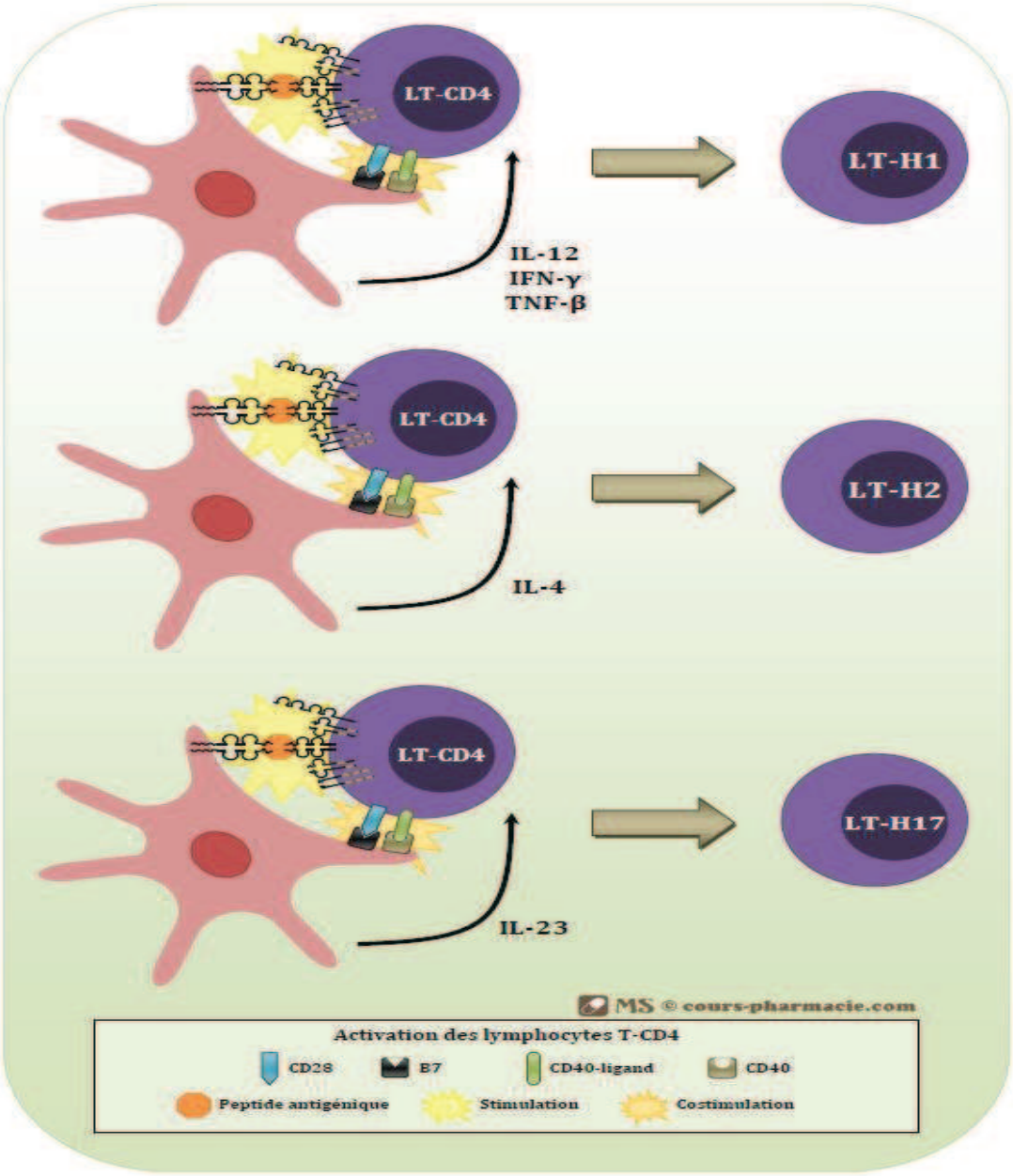


Schéma d'activation des lymphocytes T. (*K. D McCOY, G. LE GROS 2011)*

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Marqueurs des cellules lymphocytaires T	
TCR	Récepteur à l'antigène
CD2, CD5, CD7	Marqueurs de lignée T
CD3	Transduction du signal
CD4	Liaison MHC CI
CD8	Liaison MHC CII
CD28	co-activation / B7
CD40L	co-activation / CD40
IL2R	récepteur à l'IL2
LFA1, ICAM-1	Molécules d'adhésion
CD45 RA/RO	Marqueur de différenciation

(V. CATROS, O. TOUTIRAIS, 2010)

d) Action des lymphocytes T

Une fois activé, le lymphocyte T CD8+ va induire l'apoptose des cellules cancéreuses du mélanome. Ce mécanisme de lyse se fait lors d'une interaction extrêmement étroite entre le CTL et la cible infectée. Cette mort cellulaire peut être provoquée par différentes voies pouvant être induites par le lymphocyte cytotoxique. *(M. GARCIA 2008)*

La première voie fait intervenir le contenu des granules du lymphocyte T qui va libérer des protéines de lyse les Perforines et les granzymes.

Perforines :

Les perforines se polymérisent en présence de calcium pour former des pores à travers la membrane cellulaire, afin de permettre l'entrée des granzymes A et des granzymes B qui vont activer les caspases qui elles, vont être responsables de la mort de la cible par apoptose. Les perforines sont des glycoprotéines synthétisées

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

mécanismes de lyses sont les mêmes pour les
ar exocytose.

Granzymes :

Les granzymes sont des sérines-protéases qui sont elles aussi libérées par dégranulation et qui ont pour cible le système des caspases qui induisent une mort par apoptose avec dégradation de l'ADN. *(J. MOREL, J-M BERTHELOT, 2012)*

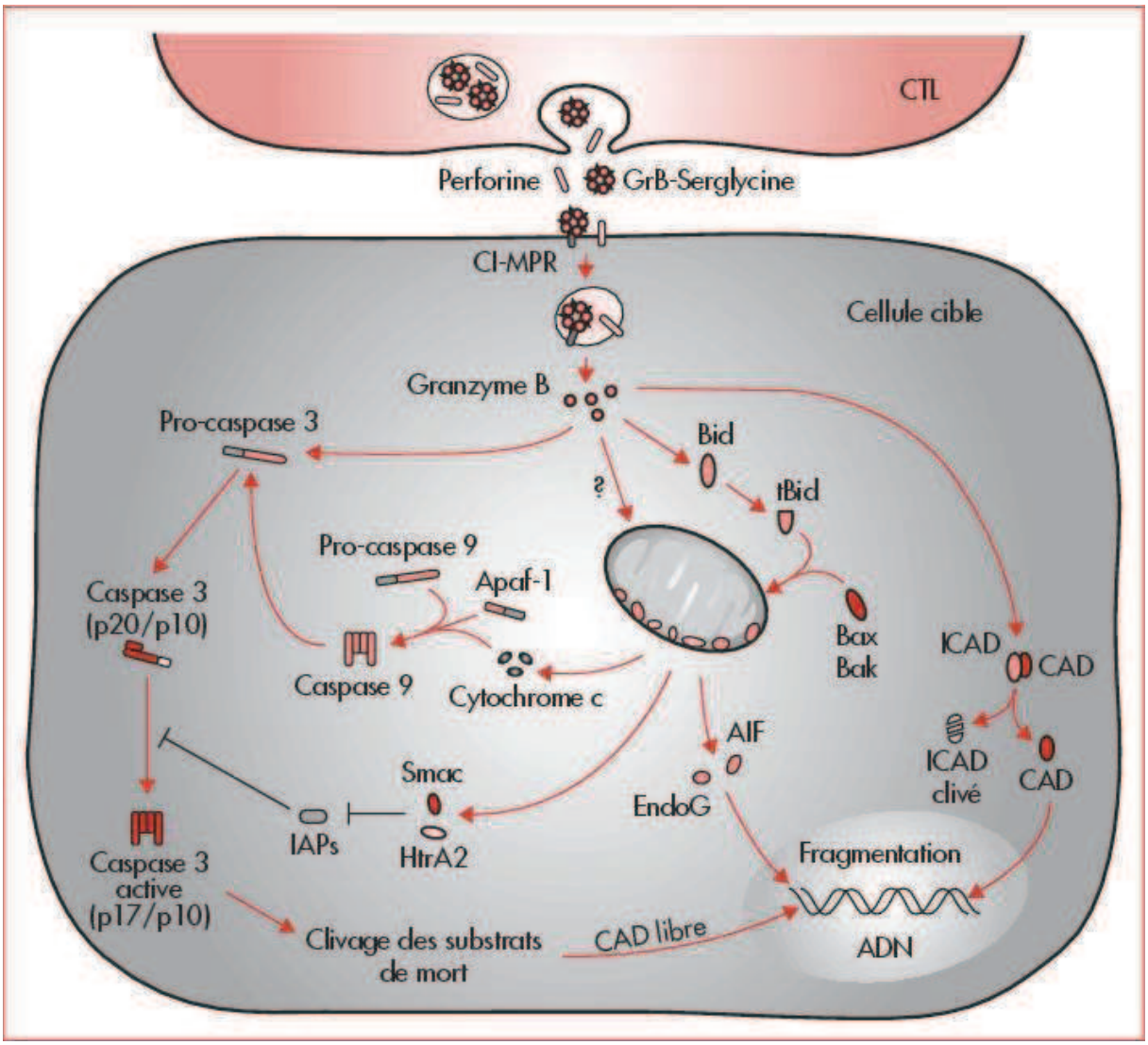


Schéma d'action des lymphocytes T, partie 1. *(S. CAILLAT ZUCKMAN, E. VIVIER, et al 2012)*

Un second mécanisme implique l'expression de Fas ligand par le LT CD8+. Ce ligand interagit alors avec son récepteur Fas présent sur la cellule cible. Cette interaction Fas-Fas ligand, active la voie apoptotique de la cellule par la voie du

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Cela entraine une association avec la protéine d Death Domain). Cette protéine se lie à la procaspase 8 et l'active. Le complexe multi-protéique formé à la membrane par Fas, FADD et la caspase 8 est appelé le DISC (Death Induce Signaling Complex). Ensuite la caspase 8 déclenche deux voix de signalisation directe ou indirecte de la caspase 3 pour aboutir à l'apoptose. *(S. CAILLAT ZUCKMAN, E. VIVIER, et al 2012)*

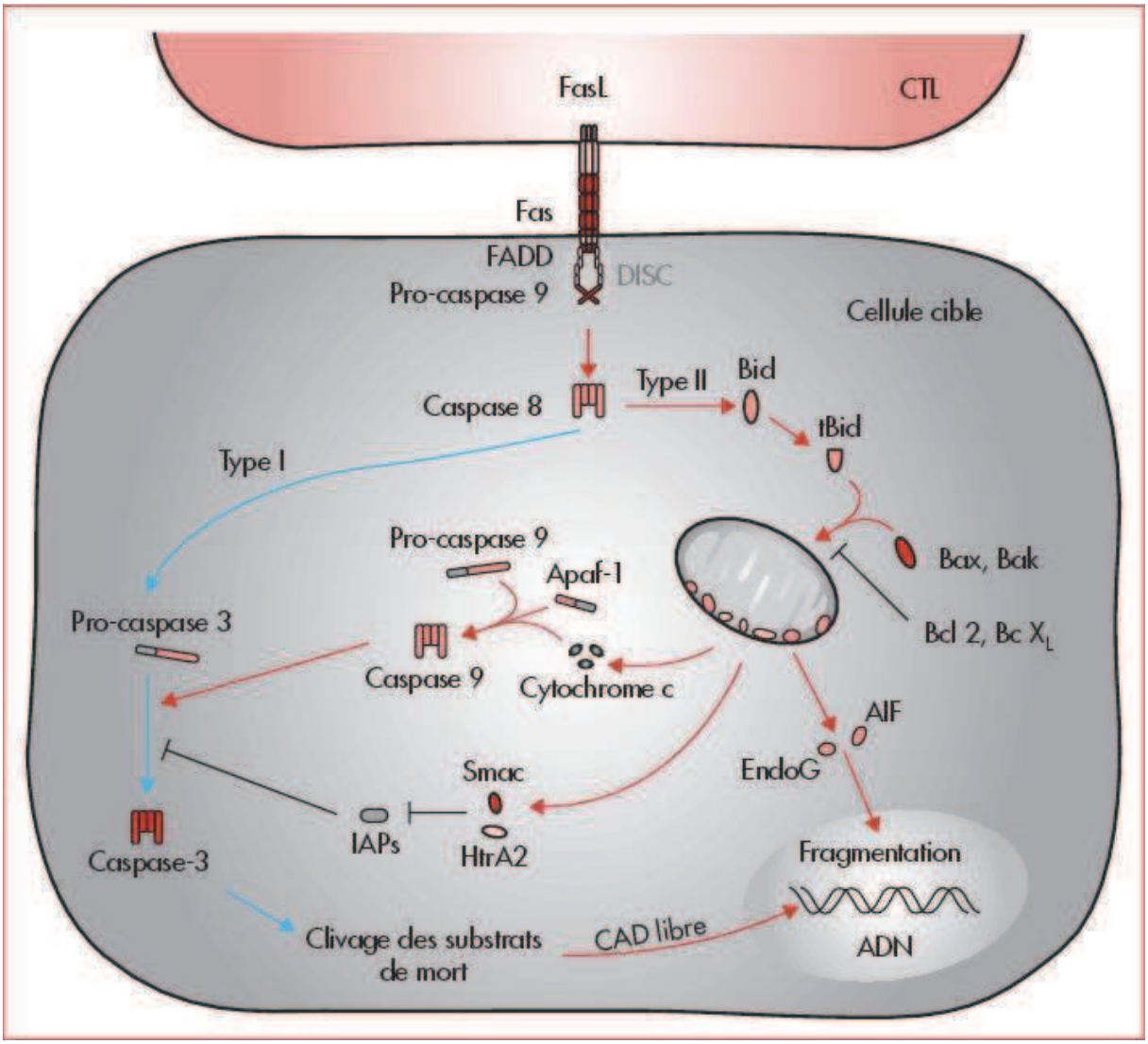


Schéma d'action des lymphocytes T, partie 2. *(S. CAILLAT ZUCKMAN, E. VIVIER, et al 2012)*

Enfin les lymphocytes T cytotoxiques CD8 sécrètent des cytokines proinflammatoires solubles comme le TNF-α et l'IFN-γ. Ces cytokines sont également responsables de la cytotoxicité des cellules cibles. L'IFN-γ active les macrophages et induit

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

molécules du CMH améliorant la présentation des
ité. Le TNF-α permet d'activer l'apopotose des cellules cibles et peut agir en s'associant à l'IFN-γ. *(S. CAILLAT ZUCKMAN, E. VIVIER, et al 2012)*

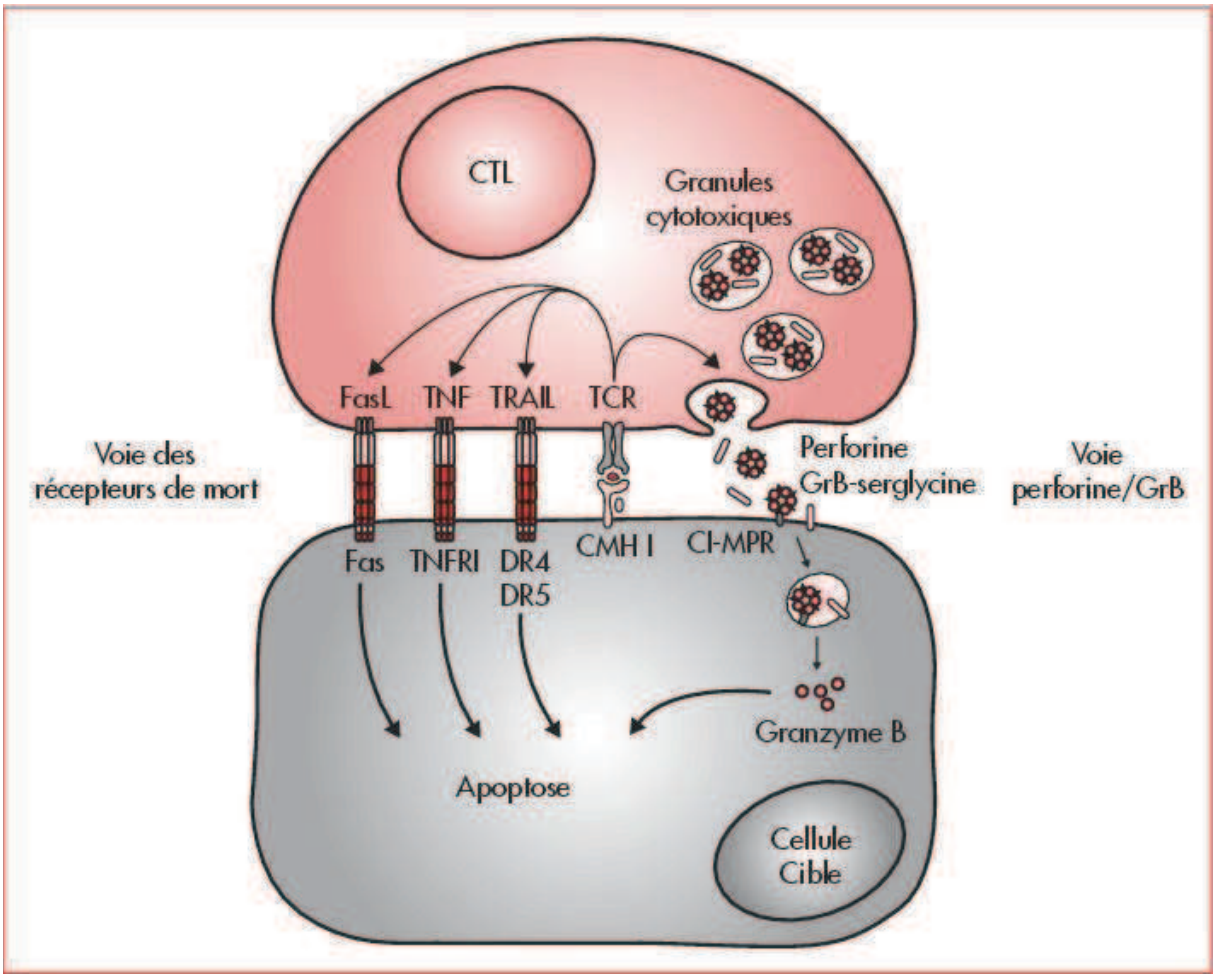


Schéma d'action des lymphocytes T, partie 3. *(S. CAILLAT ZUCKMAN, E. VIVIER, et al 2012)*

e) Action de l'ipilimumab DCI

L'ipilimumab DCI est un anticorps humanisé dirigé contre le récepteur CTLA4 des lymphocytes T cytotoxiques. La stratégie d'un anticorps monoclonal anti-CTLA4 est donc de supprimer l'inhibition des lymphocytes T pour induire une meilleure réponse immunitaire contre la tumeur, L'ipilimumab DCI est un anticorps monoclonal dirigé contre la partie extracellulaire de CTLA4 et inhibe ce rétrocontrôle physiologique. *(BRISTOL-MYERS-SQUIBB, 2012)*

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

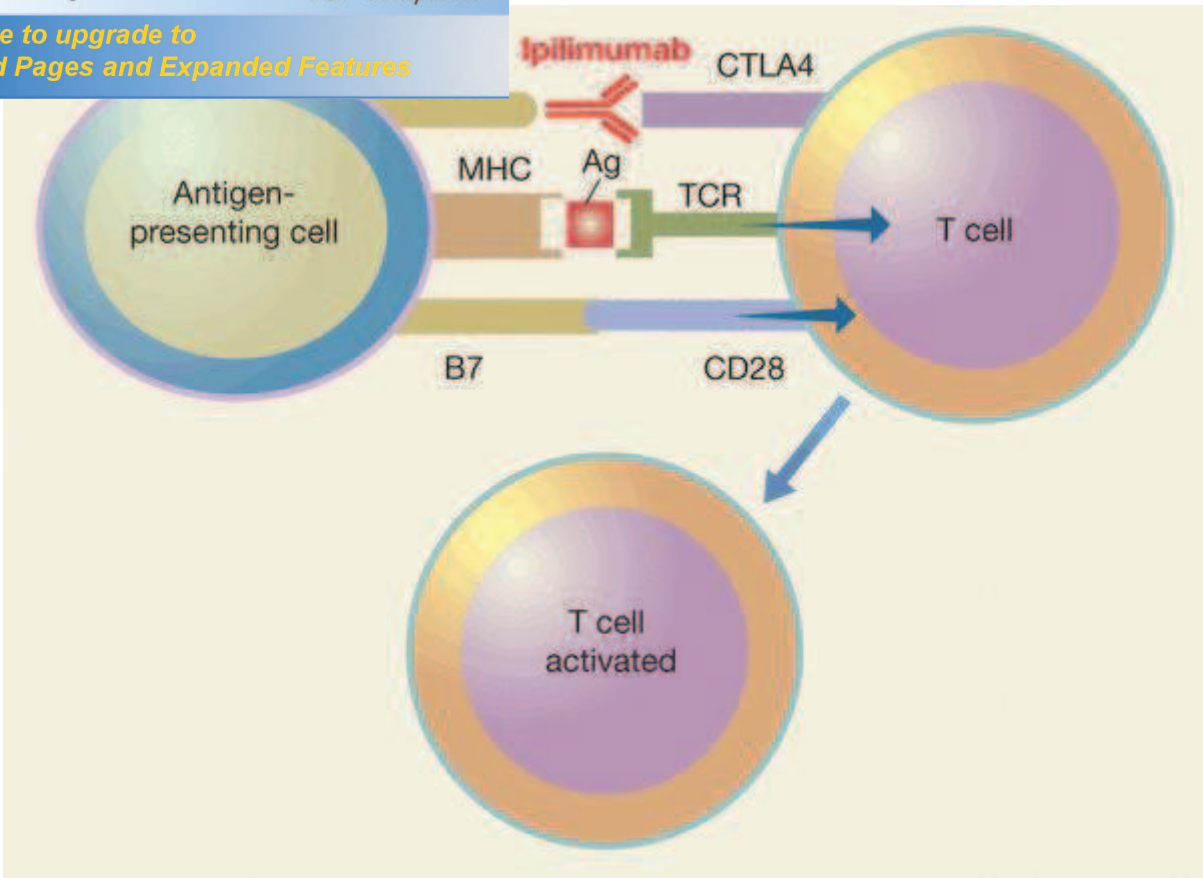


Schéma de stimulation du lymphocyte T. (*R. MARTIN 2011)*

D) Efficacité clinique

1) Posologie

La posologie pour l'utilisation de l'ipilimumab[DCI] a été établie au vu de son efficacité clinique, tout en tenant compte des limites imposées par ses effets secondaires. Le YERVOY est un traitement qui s'administre par voie intraveineuse à la posologie chez l'adulte de 3mg/kg sur 90 minutes. Le traitement d'induction comprend 4 injections au total, une toutes les 3 semaines (semaines 1, 4, 7 et 10) suivi d'un entretien à la même dose toutes les 12 semaines à partir de la semaine 24 et ce jusqu'à progression ou apparition d'une toxicité inacceptable. Le produit peut être dilué dans une solution de sérum physiologique (9mg/ml) pour injection intraveineuse ou dans une solution de glucose à 50mg/ml, à des concentrations allant de 1 mg/ml à 4 mg/ml. *(BRISTOL-MYERS-SQUIBB, 2012)*

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Pour la période du 29/04/2011 au 28/07/2011, 123 nouveaux patients ont été traités par Ipilimumab[DCI] dans le cadre de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative et 33 dans le cadre de l'ATU de la cohorte (effective depuis le 18 juillet 2011) soit au total 156 nouveaux patients.

Au total, 806 patients ont bénéficié d'un traitement d'induction et 33 d'un traitement de réinduction depuis le début de la mise à disposition de l'Ipilimumab [DCI] dans le cadre des ATU.

3) Etudes de phase III

L'étude de Phase III MDX010-20, menée en double aveugle incluant des patients atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique) ayant déjà reçu un ou plusieurs traitements parmi les suivants : IL-2, dacarbazine [DCI], témozolomide [DCI], fotémustine [DCI], ou carboplatine [DCI]. Les patients étaient randomisés pour recevoir respectivement YERVOY® 3 mg/kg en association avec un vaccin peptidique expérimental le gp100, YERVOY® 3 mg/kg en monothérapie, ou le gp100 seul. Tous les patients de cette étude étaient de type HLA-A *0201; ce type HLA permettant la présentation immunologique du gp100. Le gp100 est un vaccin peptidique expérimental sans AMM et non disponible sur le marché français. Les patients ont reçu 4 doses de YERVOY® au rythme d'une injection toutes les 3 semaines sauf intolérance (traitement d'induction). Les patients ayant présenté une augmentation apparente de la masse tumorale avant la fin de la période d'induction ont été maintenus sous traitement sauf intolérance et s'ils présentaient un état général satisfaisant. La réponse tumorale à YERVOY® était évaluée après la fin du traitement d'induction. *(BRISTOL-MYERS-SQUIBB, 2012)*

Un traitement supplémentaire par YERVOY® (traitement de réinduction) était possible chez les patients dont la maladie progressait après avoir montré une réponse clinique initiale (partielle ou complète) ou après une stabilisation de la maladie (telle que définie par les critères modifiés de l'OMS) pendant plus de 3 mois à partir de la première évaluation de la réponse tumorale.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

bale dans le bras YERVOY® + gp100 vs. le bras
res secondaires étaient la SG dans le bras YERVOY® + gp100 vs. YERVOY® en monothérapie et dans le bras YERVOY® en monothérapie vs le bras gp100 seul. Les autres critères secondaires comprenaient l'évaluation du meilleur taux de réponse objective (BORR) jusqu'à la semaine 24 et la durée de la réponse.

Au total, 676 patients ont été randomisés: 137 dans le bras YERVOY® en monothérapie, 403 dans le bras YERVOY® + gp100, et 136 dans le bras gp100 seul. La majorité des patients a reçu l'ensemble des 4 doses pendant l'induction. Trente deux patients ont reçu un traitement de réinduction: 8 dans le bras YERVOY® en monothérapie, 23 dans le bras YERVOY® + gp100, et 1 dans le bras gp100 seul. La durée de suivi allait jusqu'à 55 mois. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les trois groupes de traitement.

151/676 patients (22%) étaient en vie à la fin de l'étude (24 mois). La durée médiane de suivi a été de 20,99 mois dans le groupe ipilimumab [DCI] +gp100, 27,83 mois dans le groupe ipilimumab [DCI] et de 17,18 mois dans le groupe gp100. Seuls quelques patients ont été suivis jusqu'à 55 mois. L'âge moyen des patients à l'inclusion était de 56,2 ans [19 ; 90]. Tous les patients inclus avaient un mélanome métastatique de stade M1a à M1c à l'exception d'un patient du groupe ipilimumab [DCI] (0,7%) et de 4 patients du groupe gp100 (2,9%).

Les bras de traitement contenant YERVOY ont démontré un avantage statistiquement significatif en termes de survie globale par rapport au bras gp100. Le hazard ratio (HR) issu de la comparaison des survies globales entre les bras YERVOY® en monothérapie et le bras gp100 seul était de 0,66 (IC 95%: 0,51-0,87; p = 0,0026).

L'analyse en sous-groupes a montré que le bénéfice de survie globale observé était homogène parmi la plupart des sous-groupes de patients (grade des métastases, traitement préalable par interleukine-2, taux basal de lactate déshydrogénase, âge, et sexe). Cependant les données supportant un bénéfice en survie globale de YERVOY® chez les femmes de plus de 50 ans étaient limitées. L'efficacité de YERVOY® pour les femmes de plus de 50 ans est par conséquent incertaine. Etant-

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

e inclut seulement un faible nombre de patients, t être tirée de ces données.

La survie globale médiane et les taux estimés à 1 an et 2 ans sont présentés dans le tableau suivant.

Survie Globale au cours de l'étude MDX010-20			
	YERVOY n= 137	gp100 n= 136	IPILIMUMAB+ gp100 n= 403
Survie Médiane en mois	10 mois	6 mois	10 mois
Survie globale à 1 an en pourcentage de patient	46%	25%	44%
Survie globale à 2 ans en pourcentage de patients	24%	14%	22%

(Haute Autorité de Santé, 2011)

Dans le bras YERVOY® 3 mg/kg en monothérapie, la SG médiane était respectivement de 22 mois et de 8 mois pour les patients ayant présenté une maladie stable ou une progression. Au moment de cette analyse, la survie médiane n'était pas atteinte pour les patients en réponse complète ou partielle.

Chez les patients ayant nécessité un traitement de réinduction, la meilleure réponse objective (BORR) était de 38% (3 patients sur 8) dans le bras YERVOY® en monothérapie, et 0% dans le bras gp100 seul. Le taux de contrôle de la maladie (DCR) défini par la somme des réponses complètes, partielles et de stabilisations de la maladie était de 75% (6 patients sur 8), et 0%, respectivement. Etant donné le faible nombre de patients dans ces analyses, aucune conclusion définitive ne peut être tirée quant à l'efficacité du traitement de réinduction par YERVOY®.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

e l'étude MDX010-20

	IPILIMUMAB n= 137	IPILIMUMAB +gp100 n= 403	gp100 n= 136
BORR (jusqu'à la semaine 24) %	10,9%	5.7%	1.5%
Réponse complète (%)	1.5%	0.2%	0
Réponse partielle (%)	9.5%	5.5%	1.5%
Maladie stable (%)	17.5%	14.4%	9.6%
Durée médiane des réponses	Non atteinte	11,5 mois	Non atteinte

(Haute Autorité de Santé, 2011)

Les arrêts de traitement pour effets indésirables ont été plus fréquents avec l'ipilimumab DCI seul (9,9 %) ou associé au gp100 (6,8 %) qu'avec le gp100 seul (3 %). Dans l'étude MDX010-20, des effets indésirables ont été observés chez 549/643 patients (85,4%) : 339/380 (89,2%) du groupe ipilimumab DCI + gp100, 106/131 (80,9%) du groupe ipilimumab DCI et 104/132 (78,8%) du groupe gp100. Les effets indésirables sévères (grade ≥ 3) ont été plus fréquents dans le groupe ipilimumab DCI (26%) que dans les autres groupes traités : 19,5% dans le groupe ipilimumab DCI + gp100 et 12,1% dans le groupe gp100.

Le développement ou la persistance de l'effet clinique consécutif au traitement par YERVOY était similaire avec ou sans l'utilisation de corticostéroïdes par voie systémique.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

D'après le mécanisme d'action de l'ipilimumab [DCI], les principaux effets secondaires attendus sont de type immunologique. L'équipe de santé du patient doit veiller à suspendre voir arrêter le traitement en cas de survenue d'effets indésirables graves et surtout immunologique.

Les signes et les symptômes évocateurs d'effets indésirables immunologiques gastro-intestinaux (diarrhée, augmentation de la fréquence des selles, selles sanglantes), hépatiques (élévation des tests hépatiques), cutanés (rash), et endocriniens, doivent être considérés comme inflammatoires et liés à ipilimumab [DCI], sauf si une autre étiologie a été identifiée. La plupart des effets indésirables immunologiques, apparaissent pendant la période d'induction, en moyenne aux alentour de la huitième semaine, mais leur survenue plusieurs mois après la dernière administration d'ipilimumab[DCI] à également été rapportée. De par les réactions inflammatoires, liées au mécanisme d'action, observées avec ipilimumab[DCI], une corticothérapie ou un autre traitement immunosuppresseur peut être nécessaire, pour la prise en charge des effets indésirables immunologiques sévères. *(Haute Autorité de Santé, 2011)*

Dans l'étude MDX010-20, comparant l'ipilimumab[DCI] seul, le gp100 seul (vaccin polypeptidique expérimental), et l'ipilimumab[DCI] associé au gp100 des effets indésirables ont été observés chez 549/643 patients (85,4%) : 339/380 (89,2%) du groupe ipilimumab[DCI] + gp100, 106/131 (80,9%) du groupe ipilimumab[DCI] et 104/132 (78,8%) du groupe gp100. Les effets indésirables sévères (grade ≥ 3) ont été plus fréquents dans le groupe ipilimumab[DCI] (26%) que dans les autres groupes traités : 19,5% dans le groupe ipilimumab[DCI] + gp100 et 12,1% dans le groupe gp100. Les effets indésirables les plus fréquemment observés (>10%) ont été : - diarrhées : 30,3% dans le groupe ipilimumab [DCI] +gp100, 27,5% dans le groupe ipilimumab [DCI] et 13,6% dans le groupe gp100, les autres principaux effets secondaires rencontrés sont résumé dans le tableau ci-dessous.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

symptôme	Ipilimumab	Ipilimumab[DCI]+gp100	gp100
nausées	19.2%	23.7%	17.4%
vomissements	9.5%	12.2%	6.8%
fatigue	23.9%	24.4%	19.7%
prurit	17.6%	24.4%	11.4%
rash	17.9%	19.1%	3.8%

(Haute Autorité de Santé, 2011)

Dans cette étude des arrêts de traitement pour effets indésirables ont été observés chez trois fois plus de patients du groupe ipilimumab[DCI] par rapport au groupe gp100: 9,9% dans le groupe ipilimumab[DCI], 6,8% dans le groupe ipilimumab[DCI] +gp100 et 3% dans le groupe gp100.

Dans les études de phase II, les effets indésirables, les plus fréquents, ont été des troubles gastro-intestinaux, cutanés et endocriniens. Selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP), YERVOY® a été administré à plus de 3000 patients dans le cadre d'un programme clinique ayant évalué son utilisation à différentes doses et sur différents types de tumeur. YERVOY® est le plus souvent associé à des effets indésirables résultant d'une activité immunitaire augmentée ou excessive.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (supérieur à 10% chez les patients traités) avec ipilimumab [DCI] 3 mg/kg (YERVOY®) sont à type de : diminution de l'appétit, diarrhée, vomissements, nausées, rash, prurit, asthénie, réaction au site d'injection, fièvre. Ces effets indésirables ont été souvent graves (grades 3 et 4) : diarrhées et colites sévères, dans 5% des cas, hépatotoxicités graves d'origine immunologique, incluant des cas d'insuffisances hépatiques fatales, rapportés chez moins de 1% des patients, effets indésirables cutanés pouvant être d'origine immunologique, incluant des cas de nécrolyse épidermique toxique fatale, rapportés chez moins 1% des patients, effets indésirables neurologiques graves d'origine immunologique, incluant un syndrome de Guillain-Barré fatal, rapporté chez moins 1% des patients, hypopituitarisme sévère (grades 3 ou 4), rapporté chez 3% des patients. *(Haute Autorité de Santé, 2011)*

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

ès fréquents (affecte plus d'1 patient sur 10)

- perte d'appétit
- diarrhée, nausées, vomissements
- éruption cutanée, démangeaison
- sensation de fatigue ou de faiblesse, réaction au point d'injection, fièvre

2) Effets indésirables fréquents (affecte 1 à 10 patients sur 100)

- douleurs tumorales
- hypoactivité de la glande thyroïde pouvant aboutir à une fatigue ou à une prise de poids, hypoactivité de l'hypophyse
- déshydratation
- confusion
- atteintes des nerfs (provoquant des douleurs, des faiblesses et des crampes), vertiges, maux de tête, manque d'énergie
- vision trouble, douleur oculaire
- faible pression artérielle, rougeur temporaire du visage et du cou, sensation de chaleur intense avec sueur et accélération des battements cardiaques
- essoufflement, toux
- saignement de l'estomac ou de l'intestin, inflammation du colon (gros intestin), constipation, brûlures ou douleurs au niveau de l'estomac
- fonctionnement anormal du foie
- inflammation et rougeur de la peau, décoloration de la peau en plaques (vitiligo), urticaire (éruption cutanée bosselée avec démangeaisons), perte ou affinement des cheveux, sueurs nocturnes excessives, sécheresse de la peau
- douleurs musculaires et articulaires, spasmes musculaires
- frissonnement, œdème, douleur
- perte de poids

(BRISTOL-MYERS-SQUIBB, 2012)

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Quand arrêter définitivement YERVOY®	
Arrêter définitivement YERVOY chez les patients présentant les effets indésirables suivants. La prise en charge de ces effets indésirables peut également nécessiter un traitement systémique par corticostéroïdes à hautes doses si leur origine immunologique est avérée ou supposée (voir rubrique 4.4 pour les recommandations de prise en charge détaillées).	
Effets indésirables sévères ou menaçant le pronostic vital	**Grade selon le NCI-CTCAE v3** a
Gastro-intestinal: Symptômes sévères douleur abdominale, diarrhée sévère ou changement significatif du nombre de selles émises, sang dans les selles, hémorragie gastro-intestinale, perforation gastro-intestinale.	Diarrhée ou colite de grade 3 ou 4
Hépatique: Elévation très importante des ASAT, des ALAT, ou de la bilirubine totale ou symptômes d'hépato toxicité	ASAT ou ALAT > 8 x LSN ou Bilirubine totale > 5 x LSN
Cutané: Rash menaçant le pronostic vital (y compris syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique) ou prurit sévère étendu gênant les activités de la vie courante ou nécessitant une intervention médicale	Rash de grade 4 ou prurit de grade 3
Neurologique: Apparition ou aggravation de neuropathie sévère sensitive ou motrice	Neuropathie sensitive ou motrice de grade 3 ou 4
Autres systèmes d'organes: (par exemple : néphrite, pneumonite, pancréatite, myocardite non-infectieuse)	- effet indésirable d'origine immunologique de grade ≥ 3 c - affection oculaire d'origine immunologique de grade ≥ 2 NE REPONDANT PAS à un traitement immunosuppresseur topique.

(BRISTOL-MYERS-SQUIBB, 2012)

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

adés selon la classification du National Cancer eria for Adverse Events. Version 3.0 (NCI-CTCAE v3).

LSN = limite supérieure de la normale

F) Interaction médicamenteuse

Concernant les interactions médicamenteuses, aucune étude n'a été menée, mais au regard de sa métabolisation, le YERVOY® n'étant pas métabolisé par les cytochromes P450, aucune interaction n'est attendue. Il convient tout de même d'éviter toute administration de corticostéroïde avant le début du traitement par ipilimumab [DCI], ces derniers pouvant interférer avec son mécanisme d'action, néanmoins, les corticostéroïdes et autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés au cour du traitement pour palier les effets indésirables inflammatoire dus au YERVOY®. L'utilisation concomitante d'anticoagulant et du YERVOY® nécessite une surveillance étroite notamment des risques d'hémorragies digestive. *(Haute Autorité de Santé, 2011)*

G) Pharmacodynamie.

Les études pharmacodynamiques *in vitro* ont montré que la liaison de l'ipilimumab [DCI] aux lymphocytes T CD4+ activés était élevée le 3^{e} jour et se maintenait les 4^{e} et 5^{e} jours, puis commençait à baisser au 7^{e} jour. Les lymphocytes T au repos exprimaient des taux très faibles, voire indétectables de CTLA-4. La liaison entre l'ipilimumab [DCI] et les lymphocytes T activés a entraîné une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) faible à modérée avec les concentrations les plus élevées d'anticorps. Le processus de liaison était également dépendant de la fonction du FcγRIII. La liaison entre l'ipilimumab [DCI] et le FcrRI/CD64 était plus forte que celle avec le FcγRII/CD32 ou le FcγRIII/CD16 (à savoir les récepteurs de la portion Fc des IgG).

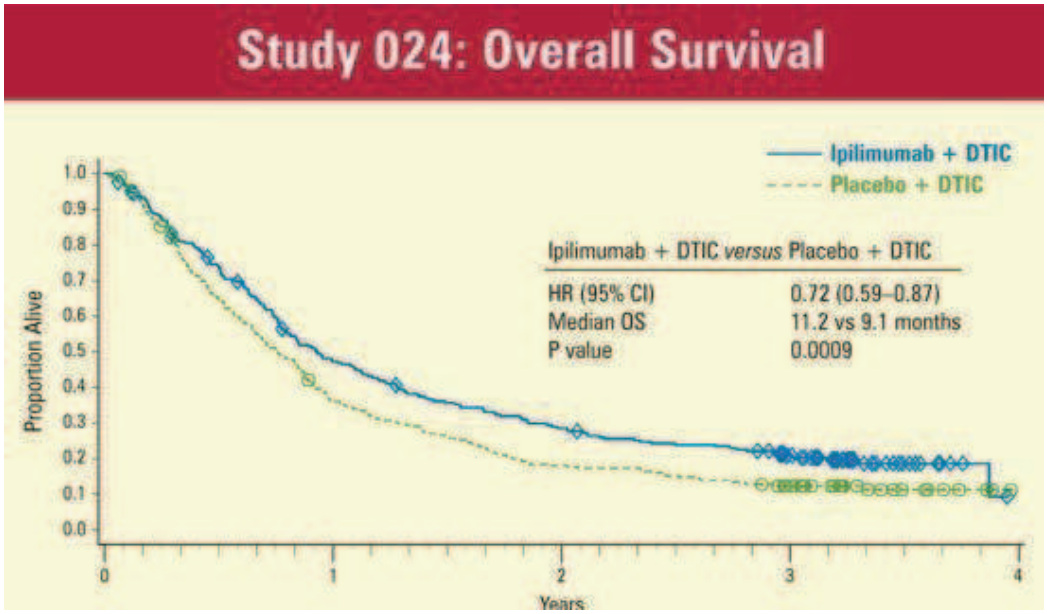
In vivo aucune activité mesurable d'ADCC sur les lymphocytes T au repos n'a été observée. La puissance de l'activité d'ADCC due à l'ipilimumab [DCI] était variable entre

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

u taux d'expression du CTLA-4. Globalement, le
ns les lymphocytes T activés, ce qui indique que l'administration d'ipilimumab DCI n'entraînera pas de déplétion des lymphocytes T activés *in vivo*. L'ipilimumab DCI n'a pas montré de cytotoxicité dépendante du complément.

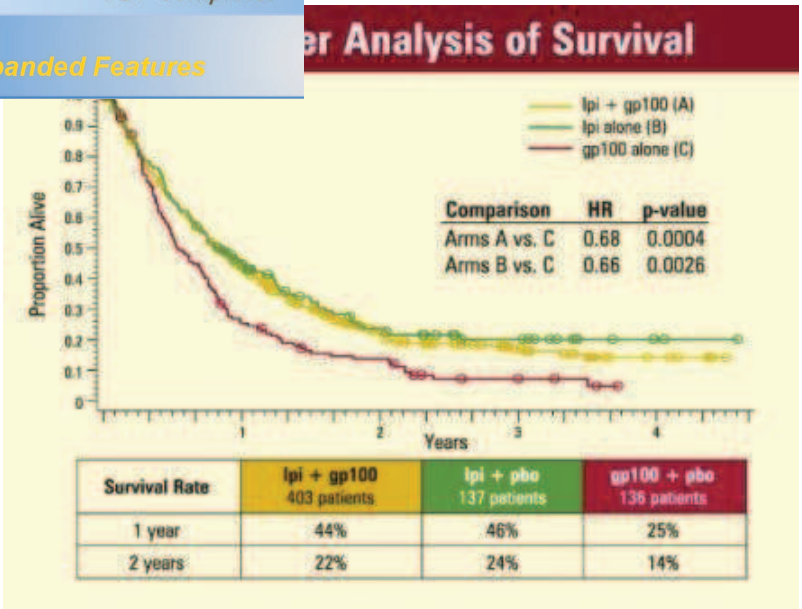
La demi-vie terminale moyenne est de 14,7 jours, la clairance systémique moyenne de 15,3 ml/h et le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre est de 7,21 L. Avec un traitement d'induction de 3 mg/kg, la concentration sérique minimale moyenne obtenue à l'état d'équilibre était de 21,8 mg/ml. *(Haute Autorité de Santé, 2011)*

L'ipilimumab DCI présente une pharmacocinétique linéaire et fixe dans le temps; les expositions sont proportionnelles à la dose au-delà de la fourchette de 0,3 à 10 mg/kg. La clairance de l'ipilimumab DCI augmente en fonction du poids corporel, ce qui appuie l'administration de doses d'ipilimumab DCI proportionnelles au poids. La clairance augmente également en fonction de la hausse du taux de lacticodéshydrogénase de base. L'âge, le sexe, la fonction hépatique et la fonction rénale n'ont aucun effet sur la clairance.



Graphique de comparaison du taux de survie au court du temps entre l'ipilimumab DCI et placebo. (*R. MARTIN 2012)*

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features



Graphique de comparaison du taux de survie en fonction du temps entre l'ipilimumab [DCI] et le gp100. (*R. MARTIN 2012)*

H) Coût du traitement

1 flacon de 50 mg= 5.350 €

1 flacon de 200 mg = 21.350 €

Pour un patient de 70 Kg : 3 mg : 21.350 € x 4 = 85.400 €

10 mg : 70.500 € x 4 = 280.000 €

I) Intérêt du médicament

Compte tenu de la gravité de la pathologie concernée, de l'absence d'alternative validée par une AMM et de l'efficacité modeste observée, YERVOY® apporte un service médical rendu important.

En l'absence d'alternative validée par une AMM, YERVOY® apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer est un besoin de santé publique inscrit dans le Plan Cancer 2009-2013.

Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

mpact de YERVOY® sur la morbi-mortalité est alité de vie ne peut être écarté du fait notamment des problèmes de tolérance rencontrés.

Aussi, la spécialité YERVOY® n'apporte qu'une réponse partielle au besoin de santé publique identifié. *(Haute Autorité de Santé, 2011)*

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

A) Présentation

1) Généralités sur le vemurafenib DCI

Le vemurafenib DCI commercialisé en France depuis le 17 février 2012 sous le nom de ZELBORAF® par le laboratoire ROCHE, est un inhibiteur de protéine kinase. C'est un inhibiteur de la forme activée de l'enzyme sérine-thréonine kinase BRAF

Le médicament se présente sous la forme de comprimé dosé à 240mg à prendre par voie orale, la dose recommandée dans le traitement est de 960mg soit 4 comprimés deux fois par jour. Les deux prises doivent être espacées d'au moins douze heures. Les comprimés peuvent être pris indifféremment au cours d'un repas ou non. *(ROCHE, 2011)*

Ce traitement est indiqué dans le traitement des mélanomes métastatiques non résécable après un premier traitement par les anticancéreux de référence. Il est utilisable uniquement chez les patients porteurs de la mutation BRAF V600 du gène BRAF

2) Données démographiques pour le vemurafenib DCI

La population cible du vemurafenib DCI (ZELBORAF®) est représentée par les patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600, non prétraités ou en seconde ligne et plus. La population cible du vemurafenib DCI (ZELBORAF®) dans le traitement de première ligne du mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 est estimée à 1 200 patients par an. *(Institue national du cancer, 2011)*

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Le principe actif de ZELBORAF®, le vemurafenib DCI, est un inhibiteur de la protéine BRAF, qui intervient dans la stimulation de la division cellulaire. Les tumeurs de type mélanome, porteuses de la mutation BRAF V600 présentent une forme anormale de BRAF qui joue un rôle dans le développement du cancer en permettant une division incontrôlée des cellules tumorales. En bloquant l'action de la protéine anormale BRAF, ZELBORAF® contribue à ralentir la progression et la propagation du cancer. ZELBORAF® n'est administré qu'aux patients qui présentent un mélanome dont les tumeurs sont dues à une mutation BRAF V600. *(ROCHE, 2011)*

Le vemurafenib DCI est une molécule de synthèse, de faible poids moléculaire, administrée par voie orale. C'est un inhibiteur de la forme activée de l'enzyme sérine-thréonine kinase B RAF mutée.

Schéma de la structure du vemurafenib DCI. *(The haystack, 2011)*

Le vemurafenib DCI est un inhibiteur de kinase intervenant dans la régulation du cycle de vie des cellules. Pour comprendre son action et son importance, il faut présenter le cycle cellulaire normal.

B) Mécanisme d'action

1) Rappel sur le cycle cellulaire.

Une cellule se reproduit selon une séquence ordonnée d'événements pendant lesquels elle duplique son contenu puis se divise en deux cellules filles équivalentes. Chez les espèces pluricellulaires, la division cellulaire est nécessaire à la formation

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

au renouvellement de ses cellules perdues par

Le cycle de vie d'une cellule se compose de quatre phases au cours desquelles la cellule va se préparer à se diviser. Le passage d'une phase à une autre est contrôlé à différents niveaux, afin de vérifier que les cellules filles, produites à partir de la cellule mère, soient bien fonctionnelles et conformes à l'originale. La durée de ce cycle est variable en fonction des cellules concernées et de leur fonction mais, dure en général entre douze à vingt quatre heures. A titre d'exemple, la cellule intestinale se divise deux fois par jour alors que la cellule hépatique se divise une à deux fois par an. *(N. GIRARD, 2012)*

Les deux phases principales sont la phase S, qui est la phase de synthèse de l'ADN, et la phase M pour mitose, qui est la phase de répartition du matériel génétique dans les deux cellules filles. Ces phases sont séparées par les phases de croissance G1 et G2 qui préparent respectivement la cellule à entrer en S et M.

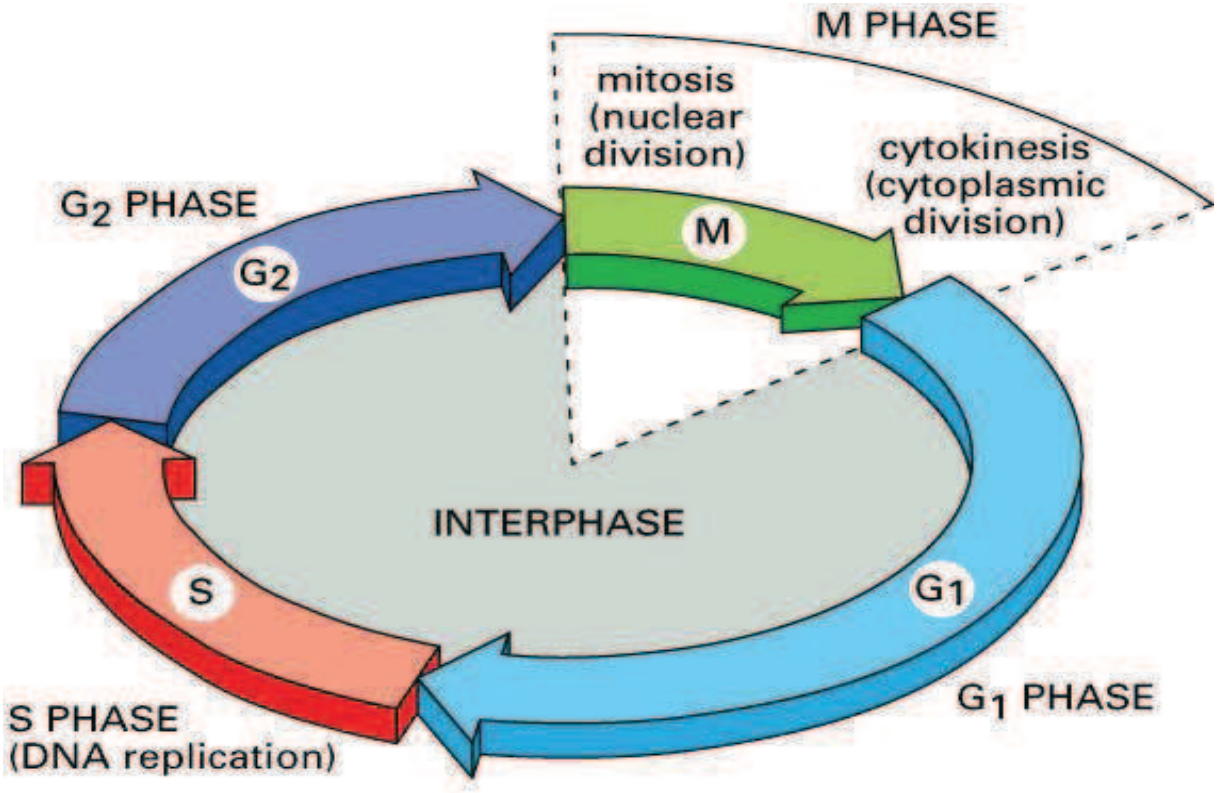


Schéma du cycle cellulaire. *(N. GIRARD, 2012)*

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

'appelle l'interphase, pendant laquelle la cellule rend les phases G1, S et G2. La phase G1 pour Gap1 ou intervalle, située entre la fin de la phase M et le début de la phase S. La phase G2 entre la fin de la phase S et le début de la phase M. Pendant les phases G1 et G2 la cellule croit et duplique ses organites. L'interphase représente généralement 90% de la durée totale du cycle. *(N. GIRARD, 2012)*

a) La phase G1 ou Gap1 (intervalle 1)

La quantité d'ADN de quarante six chromosomes reste stable au cours de cette étape. La taille de la cellule augmente jusqu'à une taille critique pour permettre l'entrée en phase S. Au cours de cette étape la cellule va produire les enzymes et les protéines nécessaires pour la phase M. La phase G1 se sépare en deux parties, G1pm et G1ps. Le point de restriction G ou R sépare ces deux parties de G1. *(JP. BERGERAT, 2011)*

G1pm (post mitose), est l'intervalle fin mitose → point R pendant lequel le cytosquelette se réorganise et la chromatine se décondense. La progression de G1mp est sous la stimulation des facteurs de croissance aussi appelés signaux mitotiques. L'interruption de ces signaux mitotiques provoque l'entrée en G2.

G1ps (post synthèse) est l'intervalle point R→ au début de la synthèse. La cellule est indépendante des facteurs de croissance. Les protéines s'accumulent dans le cytoplasme, et la cellule double de diamètre avant la synthèse d'ADN.

Certaines cellules peuvent entrer dans un état quiescent : G0 (lorsque G1 est très longue) mais pouvant s'engager dans le cycle si elles reçoivent des signaux de division (par exemple les cellules souches hématopoïétiques)

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Au cours de cette phase il y a, réplication de l'ADN, synthèse des ARNm, des histones et arrêt de la synthèse des autres ARN. *(N. GIRARD, 2012)*

Les deux brins constitutifs de l'ADN vont être séparés, ils serviront de matrice pour la synthèse des brins complémentaires. Le complexe enzymatique intervenant dans la réplication de l'ADN est l'ADN polymérase.

c) La phase G2

C'est une phase courte, qui débute dés que la réplication est activée. La cellule est diploïde. Des protéines SCM (signalisation cellulaire et moléculaire) condensent la chromatine. Ce sont des sortes de moteur qui provoquent l'enroulement de la chromatine.

Les histones H1 interviennent également dans cette condensation.

d) Phase mitotique: La mitose

La mitose est la division cellulaire proprement dite. Elle forme deux cellules filles au patrimoine génétique identique entre elles et identique à celui de la cellule mère.

La mitose est séparée en quatre phases différentes, la prophase, la métaphase, l'anaphase et la télophase. *(N. GIRARD, 2012)*

La mitose distribue de façon égale l'ADN entre les deux cellules filles. La mitose va concerner :

Les éléments nucléaires, c'est la caryodiérèse.

Les éléments cytoplasmiques, c'est la cytodiérèse.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Prépare la division des chromosomes par :

-La division du centrosome.

-La condensation des chromosomes.

Concernant la division du centrosome. En G1 le centrosome contient deux centrioles. Pendant les phases S et G2 il y a différentiation d'un procentriole pour chaque centriole. Au début de la prophase, le centrosome se dédouble et chaque centrosome contient un centriole et un procentriole. Le centrosome polymérise, à partir du matériel centriolaire, les microtubules qui vont former le fuseau mitotique et qui guidera les chromosomes dans leurs mouvements. *(JP. BERGERAT, 2011)*

Pour la condensation des chromosomes. Chaque chromosome est constitué de deux chromatides unies par leur centromère. Le nucléole diminue de diamètre et disparaît, et l'enveloppe nucléaire se fragmente en petites vésicules.

Au début de la Prophase, les deux centrosomes fils se séparent et se déplacent aux deux pôles opposés de la cellule entourés par des MAP motrices.

Chaque centrosome organise son propre réseau de microtubules et les deux jeux de microtubules vont interagir pour former le fuseau mitotique. Les microtubules qui irradient le centrosome se polymérisent et se dépolymérisent continuellement à un rythme plus rapide que pendant l'Interphase. Les microtubules s'étendent au début dans toutes les directions puis certains issus de centrosomes opposés interagissent entre eux pour former la charpente de tissu du fuseau mitotique. Ils sont appelés microtubules polaires. *(JP. BERGERAT, 2011)*

La pré-métaphase

Au cours de cette phase, il y a attachement des chromosomes aux microtubules par l'intermédiaire des kinétochores dont la direction est perpendiculaire à l'axe du chromosome. Les chromosomes se disposent perpendiculairement aux fibres fusoriales et migrent vers le plan équatorial de la cellule. Les mitochondries se rassemblent dans la partie moyenne de la cellule.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

emblage de l'enveloppe nucléaire qui se morcelle
ules vont avoir accès aux chromosomes. Une partie de ces microtubules dite kinétochoriens se lient aux chromosomes par l'intermédiaire des kinétochores. Chaque chromosome dupliqué est relié à chaque centrosome par des microtubules qui se font face. *(JP. BERGERAT, 2011)*

La métaphase

A cette étape les chromosomes se rassemblent sur la plaque équatoriale. Chaque chromosome métaphasique est constitué de deux chromatides qui portent chacune un kinétochore. Le fuseau mitotique est constitué.

Les chromosomes attachés au fuseau se déplacent et s'alignent à mi-chemin entre les deux pôles sur un cercle, c'est la plaque équatoriale, et sont soumis à des forces de tractions continues de part et d'autre. *(N. GIRARD, 2013)*

L'anaphase

L'anaphase est divisée en deux sous phases, l'anaphase A et B.

L'anaphase A partage les chromosomes en deux lots identiques. Chaque chromatide devient un chromosome indépendant par migration de chaque chromatide sœur vers l'un des pôles de la cellule, et ce par séparation des centromères.

L'anaphase B, il y a étirement du fuseau par raccourcissement des microtubules kinétochoriens. Au début, les connections entre les chromatides sœurs sont dégradées par des enzymes et chaque chromosome est tracté par ses microtubules qui se dépolymérisent vers chaque pôle de la cellule. Dans le même temps, les pôles du fuseau s'écartent grâce à la croissance des microtubules polaires qui se polymérisent et à la croissance des autres microtubules reliés au centrosome. *(N. GIRARD, 2013)*

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Durant cette étape il y a regroupement des chromosomes aux pôles cellulaires, et reconstruction du noyau par l'enveloppe nucléaire à partir des vésicules de l'ancienne membrane nucléaire.les chromosomes sont décondensés et on constate la réapparition des nucléoles. *(JP. BERGERAT, 2011)*

e) *La cytodiérèse*

C'est la dernière étape du cycle cellulaire. Il va y avoir différenciation de l'anneau contractile. Cet anneau est constitué par des micros filaments et des myofilaments de myosine II sans la membrane plasmique. Elle débute à l'anaphase par le creusement d'un sillon de clivage, perpendiculaire au grand axe du fuseau, au niveau de l'équateur de la cellule parentale. La création d'un sillon de division va se faire par dépression de la membrane plasmique de la cellule. *(N. GIRARD, 2013)*

La contraction de l'anneau contractile commence en fin de télophase, le glissement des myofilaments entraîne la contraction de l'anneau et assure la séparation des deux cellules. Avant que la séparation ne soit complète, une formation ovoïde réunit encore les cellules filles, c'est le corps intermédiaire qui contient des microtubules du fuseau et un matériel dense. *(N. GIRARD, 2012).* La fin de cette étape mène à la formation de deux cellules de taille égale.

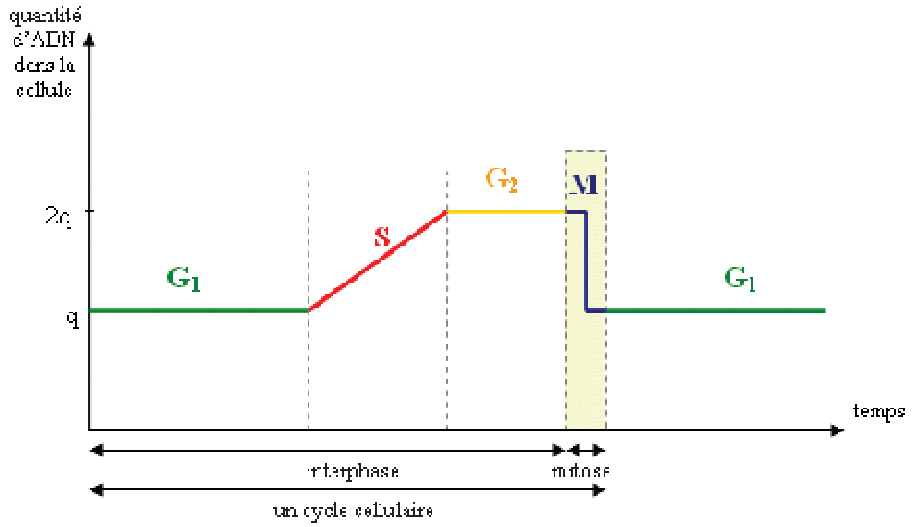


Schéma représentant la quantité d'ADN présente dans une cellule au cours du temps selon les différentes phases du cycle cellulaire. *(N. GIRARD, 2012)*

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

du cycle cellulaire

Le cycle cellulaire est régulé par différents points de contrôles dont le franchissement est corrélé à certaines conditions sous forme de message cellulaire ou extra cellulaire. Le franchissement des points de contrôle dépend de l'interaction de plusieurs familles de protéines. *(JP. BERGERAT, 2011)*

a) Les protéines CDK

Les protéines CDK appartiennent à une famille d'enzymes qui catalyse les réactions nécessaires pour que la cellule puisse parcourir son cycle complètement. Une protéine CDK forme un complexe avec une cycline, ce complexe est régulé positivement par la concentration en cyclines et par une phosphorylation induite par CAK (cdk activating kinase). *(JP. BERGERAT, 2011)*

b) Les cyclines

Leur principal rôle est d'activer les protéines CDK en formant des complexes avec elles, il y en a huit, A, B, C, D, E, F, G, H dont chacune possède un mode unique d'expression au cours du cycle.

c) Les protéines inhibitrices CKI

Selon leur action, on trouve deux catégories :

-Les membres de la famille p21, p27et p57, inhibent les complexes cyclines /CDK en se liant à eux.

-les membres de la famille p16, p15, p18 et p19, entrent en compétition avec les cyclines pour la liaison aux CDK.

(JP. BERGERAT, 2011)

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Le contrôle du point R.

Ce point est contrôlé par une protéine Rb, E2F et par des complexes cyclines D-cDK ou cyclines E/CDK/RCG. La protéine Rb (rétinoblastoma protein) est une phosphoprotéine nucléaire, ainsi nommée car l'absence ou la mutation du gène de cette protéine est à l'origine du rétinoblastome. La protéine E2F induit la phase S, la protéine Rb non phosphorylée arrête la multiplication cellulaire en formant un complexe avec E2F. *(JP. BERGERAT, 2011)*

Contrôle du point G2.

Il faut que la totalité de l'ADN soit répliqué, que l'environnement soit favorable, et que la taille de la cellule soit suffisante pour que le point G2 accorde l'autorisation à la cellule de passer en phase M. Le MPF (facteur promoteur de la mitose) se forme à partir d'un complexe entre cdc2 et la cycline B. Il contrôle la transition entre la phase G2 et la phase de division cellulaire, et est responsable de la dissociation de l'enveloppe nucléaire par phosphorylation de l'amine et la catalyse du fuseau mitotique. APC est le complexe promoteur de l'anaphase, il contrôle la dégradation de la cycline B au cours de l'anaphase, mais au cours de la métaphase, il détruit aussi les protéines qui régulent la cohésion des chromatides sœurs. En phase G2 il intervient pour empêcher les cellules d'entrer à nouveau en phase S sans effectuer leur mitose. *(N. GIRARD, 2012)*

Contrôle de la métaphase, contrôle du point M.

Il permet à la cellule de poursuivre la division si les chromosomes sont parfaitement alignés. Ce sont les kinétochore qui régulent ce point de contrôle en évaluant la tension des microtubules kinétochoriens. *(X. CAUBIT et Y. PEREZ, 2012)*

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Il existe des protéines qui contrôlent à posteriori le cycle cellulaire, ce rétrocontrôle déclenche la mort de la cellule par apoptose en cas de dysfonctionnement du cycle.

La protéine p53.

Elle régule la plupart des types cellulaires et s'exprime dans les cellules soumises à un stress et dont l'ADN est endommagé. Elle stoppe également le cycle cellulaire en phase G1 pour permettre la réparation de l'ADN avant la phase S, ou bien elle induit l'apoptose de la cellule endommagée en se fixant sur une séquence spécifique de l'ADN, et en activant des gènes impliqués dans le déclenchement de l'apoptose ou dans l'arrêt du cycle cellulaire. *(X. CAUBIT et Y. PEREZ, 2012)*

La protéine p21.

La protéine CKI p21 est médiatrice de l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1, induit par la p53 en réponse à des lésions de l'ADN. La p21 ralentit la progression du cycle en inhibant les complexes cyclines et en bloquant la réplication du PCNA (proliferating cell nuclear antigen), nécessaire à la synthèse d'ADN au cours de la phase S. Elle est capable d'inhiber les complexes cycline- CDK (E/CDK1, A/CDK 2, D/CDK 4). *(X. CAUBIT et Y. PEREZ, 2012)*

La protéine p16.

La protéine CKI p16 est un inhibiteur de la kinase CDK4. Dans 60% des cellules de mélanome malin le gène codant pour p16 est altéré.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Il y a trois points de contrôles.

- 1er point: A la fin de G1, le point "Start" permet de contrôler si l'environnement est favorable à la duplication et si la taille de la cellule est suffisante. Dès que ce point est franchit la cellule devient indépendante de l'environnement.
- 2ème point: A l'entrée de phase en M. Ici, on vérifie que tout l'ADN a bien été répliqué et qu'il y a eu une bonne réplication, ce point est contrôlé par P53, Rb
- 3ème point: Lors de la Mitose, pendant la Métaphase on vérifie que les chromosomes sont parfaitement alignés sur le plan équatorial. *(X. CAUBIT et Y. PEREZ, 2012)*

S'il y a une anomalie à un point de contrôle alors il y a arrêt du cycle cellulaire et déclenchement de l'apoptose.

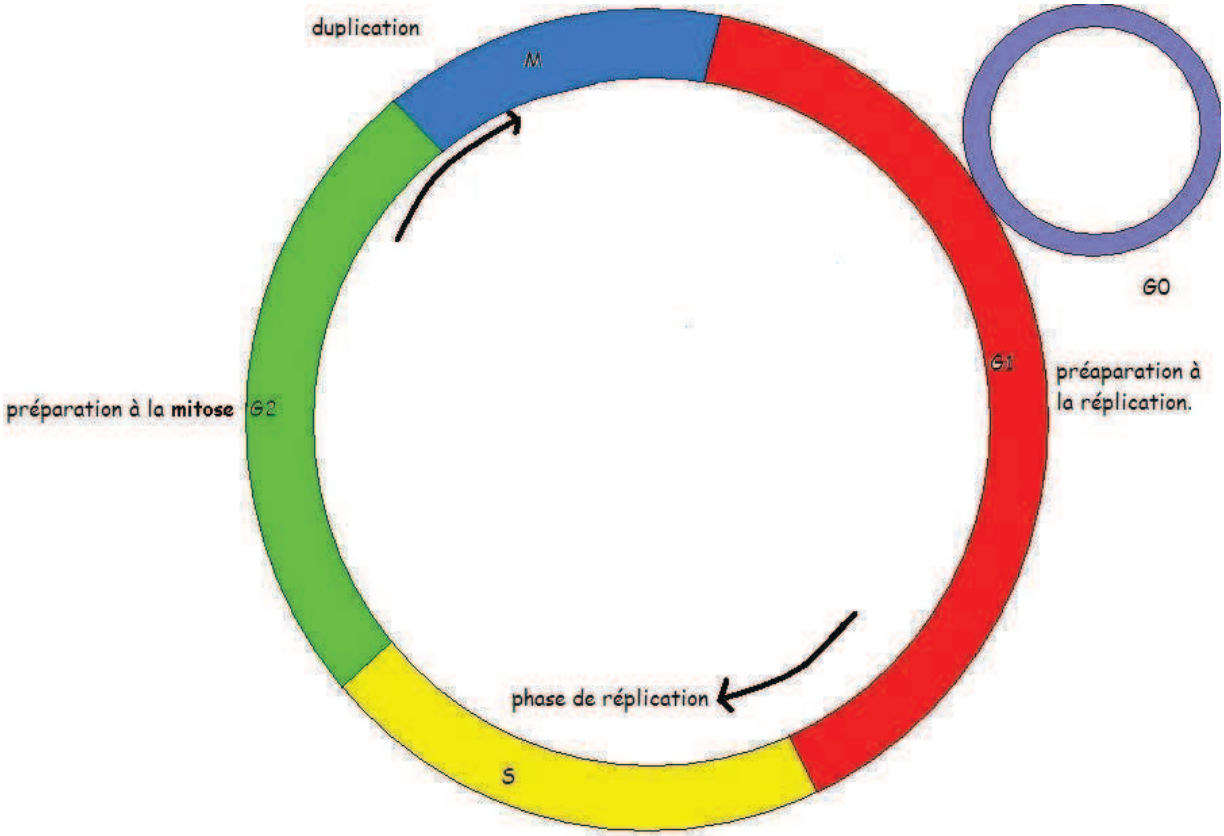


Schéma du cycle cellulaire, avec possibilité de passage en phase G0. *(X. CAUBIT et Y. PEREZ, 2012)*

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

ycle cellulaire est donc la variation cyclique et
nts complexes cycline/CDK. Ces fluctuations sont dues à une régulation des CDK par phosphorylation et à un contrôle des niveaux de cyclines dans le noyau cellulaire. Les signaux mitogènes, par exemple sous le contrôle des gènes Myc et Ras, induisent la synthèse de cycline D. Les gènes codant pour les cyclines E et A sont quant à eux sous le contrôle positif des complexes transcriptionnels E2. A l'inverse, c'est par leur dégradation que les niveaux de cyclines sont contrôlés négativement à des points précis du cycle. Dans des conditions normales, la dégradation de la cycline E par ubiquitinylation et protéolyse dans le protéasome joue un rôle important dans la progression de la prolifération cellulaire. L'amplification génétique ou déficience des voies de dégradation pourraient être, toutes deux, à l'origine d'une élévation des niveaux de cyclines D et E en particulier, et donc d'une activation des complexes cyclines/CDK dans certains cancers. Une des molécules récemment impliquées est l'ubiquitine ligase hCdc4 qui pourrait agir comme gène suppresseur de tumeurs par dégradation des cyclines. *(X. CAUBIT et Y. PEREZ, 2012)*

3) Voie des MAPK

Le mécanisme cellulaire ciblé par le vemurafenib [DCI] qui nous intéresse ici, est la voie des MAP kinases. Ce mécanisme fait intervenir une cascade d'enzymes à activité kinase ayant pour but final le passage par la cellule de la phase G0, état de quiescence, à la phase G1, début de la multiplication cellulaire.

Ces facteurs agissent, en général, par l'intermédiaire de récepteurs transmembranaires de type tyrosine kinases ou encore couplés à des protéines G. Les protéines G de type Rho, Ras sont souvent modifiées de façon post-traductionnelle par prénylation du coté C-terminal. Ces prénylations, catalysées par une farnésyltransférase et une géranyltransférase, sont essentielles pour le fonctionnement de la voie de signalisation. S'ensuit alors l'activation d'une cascade de protéines kinases, de type MAPKKK/MAPKK/MAPK, telle Raf/MEK1/Erk1/2. En général, ces cascades conduisent à la stimulation de la transcription de gènes essentiels pour l'entrée en division, en particulier les cyclines D et les CDKs. Les

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

AS sont de petites protéines G comprenant une TP est réalisée par l'échange du GDP par le GTP. Cet échange est favorisé par le facteur SOS lorsqu'il interagit avec RAS. L'accrochage de RAS à la membrane cellulaire est dû à l'interaction avec un farnésyl, ceci se fait par l'action de la farnésyltransférase. Cette interaction est nécessaire à l'activation de Raf, la première kinase de la cascade MAPK. *(X. CAUBIT et Y. PEREZ, 2012)*

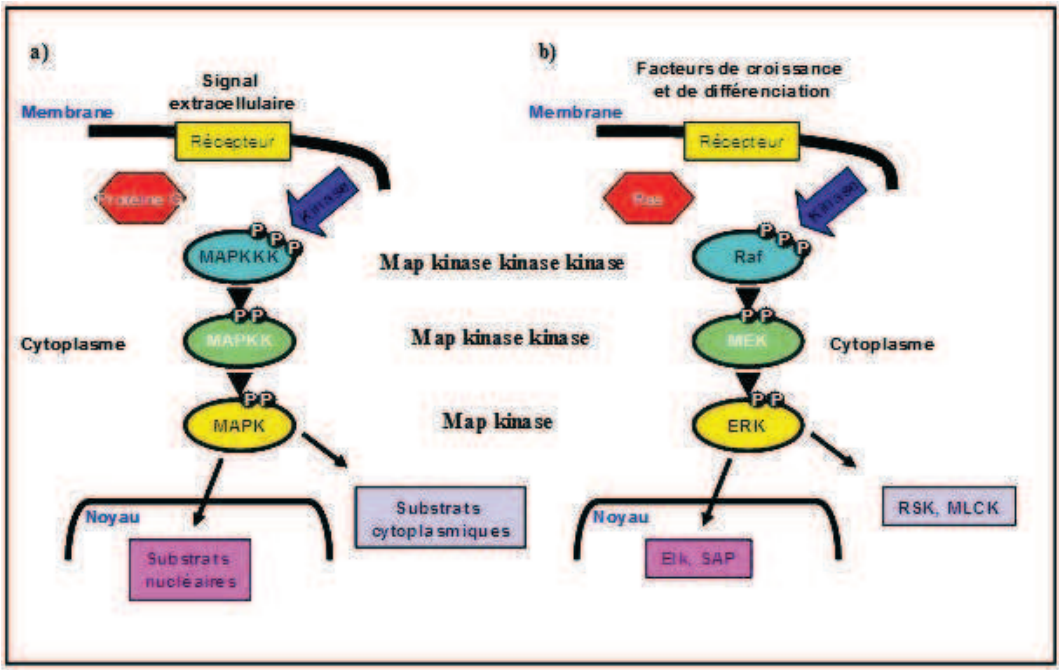


Schéma de la voie de signalisation extracellulaire des MAP kinases intervenant dans le cycle de division cellulaire. *(S. DALLE, T.-M. DENAVIT, et al, 2006)*

Les cellules reconnaissent et répondent aux signaux extracellulaires par la mise en jeu de programmes intracellulaires spécifiques tels que les cascades de signalisation qui conduisent à l'activation des MAPK (MAP kinases). Le cycle des MAPK varie entre un état inactif non phosphorylé et un état actif phosphorylé sur un résidu thréonine et un résidu tyrosine.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Cette cascade des MAP Kinases est initiée par la liaison protéine-protéine de RAF à Ras-GTP.

RAF activé va activer MEK qui va activer ERK qui est le signal de sortie. Cette voie va également aller dans le noyau et activer des facteurs de transcription. Les principaux effets seront sur la prolifération et la survie cellulaire. Le retour sous la forme inactive de Ras se fait grâce aux protéines GAP tel que la Neurofibromine.

Cette voie de signalisation est très complexe. Le premier niveau de complexité est que Ras est une famille de molécule : HRAS NRAS KRAS. De plus Raf et Mek existent sous plusieurs formes. *(X. CAUBIT et Y. PEREZ, 2012)*

SHP-2 fait parti des molécules capables de se fixer sur les tyrosines phosphorylés du récepteur à tyrosine kinase. Elle participe à la signalisation Ras. On considère que SHP-2 est nécessaire à l'activation complète de la cascade MAPK/ERK par Ras, cependant on ne connait pas bien ses cibles.

La voie RAS/MAPK est activée par des facteurs d'induction de la transcription de Myc/FT

Le module ERK1-2 est connu par sa fonction d'activation de la prolifération cellulaire. Il est constitué d'A-Raf, B-Raf et Raf1 pour les MAPKKK, de MEK1 et MEK2 pour les MAPKK, d'ERK1 et ERK2 pour les MAPK.

De manière générale, les récepteurs membranaires tels que les récepteurs à tyrosine kinase (RTK), comme le récepteur à l'EGF ou les RCPG, une fois activés, transmettent le signal d'activation vers différentes GTPases de la famille Ras. L'activation de Ras se fait par l'intermédiaire de la protéine SOS qui est un facteur d'échange du nucléotide de Ras. Ainsi, la protéine Ras va échanger le GDP pour le GTP, modifiant ainsi sa conformation, et lui permettant d'interagir avec toute une série de protéines effectrices, incluant la kinase Raf. Une fois activée, Raf se lie et phosphoryle les kinases MEK 1 et MEK 2 qui, par la suite, vont phosphoryler ERK1-ERK2. *(X. CAUBIT et Y. PEREZ, 2012)*

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

e de cette cascade de signalisation, est telle que seulement 5 % des molécules RAS est suffisante pour induire la complète activation de ERK1-2.

La famille RAF comprend trois membres A-Raf, B-Raf et Raf1. Elles contrôlent le module ERK et sont le siège d'interactions avec de nombreuses molécules de la signalisation. Parmi les gènes RAF, seul B-RAF est le siège de mutations activatrices, retrouvées avec une forte fréquence dans les mélanomes. Près de 90% des mutations activatrices concernent le remplacement de la valine en position 600 par un résidu glutamate. Cette mutation, qui se situe dans la boucle d'activation de la kinase, conduit à une activation constitutive de B-Raf. *(S. DALLE, T.-M. DENAVIT, et al, 2006)*

La voie de MAP kinase implique une série des protéines kinases qui sont activées par phosphorylation par la kinase précédente. Les MAP kinases sont ainsi phosphorylées et activées par les MAPKK qui sont aussi activé par les MAPKKK. Il y a plusieurs voies des MAP kinases dans la cellule. La voie connue comme la voie de ERK est la plus étudiée dans le contexte des facteurs de croissance. Les récepteurs de FC activent la voie de ERK principalement via la petite GTPase Ras. Ras active Raf ou la MAPKKK, qui active Mek ou la MAPKK qui active ERK1/2 ou les MAPK. Les fonctions de ERK dans la prolifération sont faites par plusieurs substrats dont les facteurs de transcription de la famille ETS et d'autres protéines kinases comme Rsk.

Un mécanisme général par lequel les ERK peuvent stimuler la prolifération cellulaire, c'est à travers ses effets sur la chromatine. Les ERK phosphorylent et activent la kinase Rsk, qui phosphoryle l'histone 3 en serine 10. Cette phosphorylation facilite l'action d'histones acétylases qui vont permettre une conformation active et ouverte de la chromatine. La combinaison de l'ouverture de la chromatine avec l'activation de facteurs de transcription spécifique permet aux MAP kinases l'activation des gènes requis pour progresser en G1. La question reste de savoir quels sont les gènes activés par ERK permettant le passage de G1E à G1L et après la S. *(S. DALLE, T.-M. DENAVIT, et al, 2006)*

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

E2F. En plus la MAP kinase contrôle le cycle par éines. On estime qu'il y a quelques centaines d'événements de phosphorylation catalysés par les ERK qui coordonnent le cycle cellulaire.

La perte de Rb réduit le requérement de MAP kinases pour la prolifération. Cela veut dire que la fonction plus importante de la voie de MAP kinases est l'induction de la cycline D et l'inactivation de Rb.

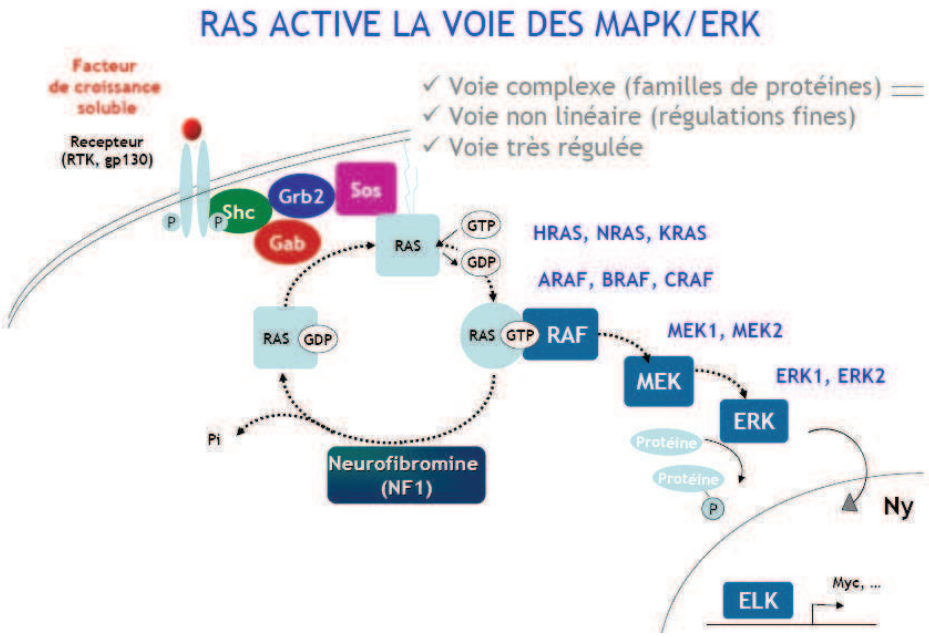


Schéma de la cascade des MAPK. *(S. DALLE, T.-M. DENAVIT, et al, 2006)*

Cette voie, après activation des récepteurs, implique, par l'intermédiaire de protéines adaptatrices, l'activation d'une protéine Ras, à l'origine de la cascade des activités de phosphorylation : Raf (MAP kinase kinase kinase), Mek (MAP kinase kinase) et Erk (MAP kinase). Cette dernière, transloquée dans le noyau cellulaire, phosphoryle alors les facteurs de transcription qui activent la transcription de l'ensemble des gènes responsables de la réplication de l'ADN et de la mise en route du cycle cellulaire. *(X. CAUBIT et Y. PEREZ, 2012)*

Le cycle des MAPK varie entre un état inactif non phosphorylé et un état actif phosphorylé sur un résidu thréonine et un résidu tyrosine.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

grande variété de stimuli différents mais, de sont préférentiellement activées en réponse aux facteurs de croissance.

En résumé, les MAPKKK sont des sérine/thréonine kinases qui sont le plus souvent activées par phosphorylation et/ou par interaction avec les GTPases des familles Ras ou Rho, en réponse à des signaux extracellulaires. Leur activation conduit à la phosphorylation et à l'activation des MAPKK qui, par la suite, stimulent l'activité MAPK à travers une double phosphorylation sur un résidu thréonine et tyrosine situé dans la boucle d'activation du domaine VIII de la kinase. Ainsi activées, les MAPK catalysent la phosphorylation d'une série de substrats sur des résidus sérine ou tyrosine. De plus, les protéines de la cascade des MAPK interagissent avec des protéines d'échafaudage (scaffold proteins), ce qui permet d'apporter un niveau supplémentaire de spécificité en organisant la voie de signalisation en modules définis dans le temps et l'espace. Les MAP kinases exercent leur fonction par phosphorylation de divers substrats comprenant des phospholipases, des facteurs de transcription, des protéines du cytosquelette. *(X. CAUBIT et Y. PEREZ, 2012)*

Le vemurafenib [DCI] commercialisé sous le nom de ZELBORAF®, est un inhibiteur de kinase du groupe Raf. Son activité inhibitrice à été obtenue par étude de relation structure activité en comparant différents candidats avec leurs possibilités de liaison inhibitrice avec la kinase Raf mutée par la mutation BRAF 600. *(Elsevier Ltd, 2013)*

5) Identification de la mutation BRAF 600

Afin de savoir quel patient est susceptible de pouvoir bénéficier d'un traitement par ZELOBORAF®, il est au préalable nécessaire que ce patient possède la mutation du gène BRAF en position 600 qui remplace la valine par un glutamate. Cette mutation, qui se situe dans la boucle d'activation de la kinase, conduit à une activation constitutive de B-Raf. C'est cette forme de la kinase activée qui est ciblée par le vemurafenid[DCI]. *(AFSSAPS- ROCHE, 2012)*

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Photo du test cobas® 4800 BRAF.
(ROCHE, 2011)

Le laboratoire ROCHE a mis au point un test de PCR (polymerase chain reaction) visant à identifier cette mutation à partir de l'ADN de cellules cancéreuses issues d'un mélanome, isolées de tissus tumoraux fixés au formaldéhyde et inclus en paraffine (FFPE). Ce test a été entièrement automatisé pour être effectué par un système nommé le cobas® 4800.

C'est un appareil de laboratoire qui va, de façon automatisée, traiter le prélèvement, effectuer la PCR sur cent seize paires de bases du génome contenant spécifiquement le codon BRAF 600 et faire la différence entre le gène dit sauvage et le gène muté par lecture optique. *(AFSSAPS- ROCHE, 2012)*

6) Mécanisme d'action du vemurafenib[DCI]

En tant qu'inhibiteur puissant et sélectif de la protéine mutée BRAF V600, le vemurafenib[DCI] inhibe la voie des MAP kinases. Le substrat de la protéine BRAF est la kinase MEK. La phosphorylation de MEK par BRAF conduit à l'activation de la kinase MEK. La protéine kinase MEK phosphorylée phosphoryle à son tour ERK, et ERK phosphorylée diffuse dans le noyau où elle active les facteurs de transcription responsables de la prolifération et de la survie cellulaire.

Les études *in vitro* et *in vivo* ont montré que le vemurafenib[DCI] inhibe fortement la phosphorylation et l'activation de MEK par la kinase B RAF mutée, inhibant donc la phosphorylation de ERK et finalement la prolifération cellulaire des cellules tumorales exprimant les mutations BRAF V600E, V600K, V600D ou V600R qui induisent une activation constitutive des protéines BRAF, capables d'entraîner la prolifération cellulaire en l'absence des facteurs de croissance normalement requis pour la prolifération. *(ROCHE, 2011)*

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

	nce estimée dans élanomes porteurs de mutations V600(f)	Concentration inhibitrice 50 (nM) (CI 50)
BRAFV600E	93.2%	10
BRAFV600K	5.6%	7
BRAFV600R	1%	9
BRAFV600D	<0,1%	7
BRAFV600G	<0,1%	8
BRAFV600M	<0,1%	7
BRAFV600A	0	14
BRAF type sauvage	NA	39

(S. DALLE, T.-M. DENAVIT, et al, 2006)

C) Etude de phase III

Etude NO25026 (BRIM-3)

C'est une étude ouverte randomisée comparant le vemurafenib[DCI] (ZELBORAF®) à la dacarbazine[DCI] chez des patients atteints d'un mélanome de stade III non résécable ou métastatique (stade IV) porteur d'une mutation BRAF V600, détectée par le Test de mutation BRAF V600 Cobas 4800, en première ligne de traitement. *(ROCHE, 2011)*

Le vemurafenib[DCI] était administré par voie orale, selon un schéma posologique de 960 mg deux fois par jour, soit quatre comprimés matin et soir, pour une dose journalière totale de 1 920 mg.

La dacarbazine[DCI] était administrée par voie intraveineuse à une posologie de 1 000 mg par mètre carré pendant soixante minutes au jour 1 de chaque cycle de trois semaines.

Les deux traitements étaient administrés jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité jugée inacceptable. *(ROCHE, 2011)*

Un total de six cent soixante quinze patients a été randomisé, trois cent trente sept patients dans le groupe vemurafenib[DCI] et trois cent trente huit dans le groupe dacarbazine[DCI]. L'âge médian était de 56 ans dans le groupe vemurafenib[DCI] et de

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

ne [DCI]. Les caractéristiques démographiques ont
ux bras. Les patients randomisés dans le bras vemurafenib[DCI] étaient en majorité des hommes (59%) et des caucasiens (99%), leur âge médian était de 56 ans (28% étaient âgés de 65 ans ou plus).

Le stade métastatique a représenté 95% des cas. La proportion de patients présentant un taux sérique de lactates deshydrogénases (LDH) élevé, facteur de mauvais pronostic, était similaire dans les deux groupes de traitements (42%).

Le suivi médian était de 3,75 mois dans le groupe vemurafenib et de 2,33 mois dans le groupe dacarbazine [DCI].

	vemurafenib[DCI] (n= 336*)	dacarbazine[DCI] (n= 336*)
Suivi médian (mois)	3,75	2,33
Nombre de décès	43	75
Médiane de survie globale2 [IC 95%]	9,23 [8,05 ; non atteinte]	7,75 [6,28 ; 10,28]
Hazard Ratio [IC 95%]	0,37 [0,26; 0,55]	

(ROCHE, 2011)

La médiane de survie globale dans le groupe vemurafenib[DCI] a été estimée à 9,23 mois et 7,75 dans le groupe dacarbazine[DCI], soit un gain absolu de 1,48 mois en faveur de vemurafenib[DCI]. Une analyse de la survie globale avec un suivi de 9 mois supplémentaires non prévue au protocole (au 03 octobre 2011) a montré une médiane de survie globale estimée à 13,2 mois dans le groupe vemurafenib[DCI] versus 9,6 dans le groupe dacarbazine[DCI], soit un gain absolu de 3,6 mois en faveur de vemurafenib[DCI].

Lors de l'étude un total de deux cent quatre-vingt six patients a présenté un événement (progression de la maladie ou décès), cent quatre patients dans le groupe vemurafenib[DCI] contre cent quatre-vingt deux patients dans le groupe dacarbazine[DCI].

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

gression a été de 5,32 mois dans le groupe e groupe dacarbazine[DCI], soit un gain absolu de 3,71 mois en faveur de vemurafenib[DCI].

Résultats sur les critères secondaires.

Le pourcentage de meilleure réponse globale, réponse complète ou réponse partielle, a été de 48,4%, dont 47,5% de réponses partielles, dans le groupe vemurafenib[DCI] contre 5,5% de réponse uniquement partielle dans le groupe dacarbazine[DCI].

Le pourcentage de patients ayant une maladie stable a été de 37% dans le groupe vemurafenib[DCI] et de 24,1% dans le groupe dacarbazine[DCI].

- délai de réponse Le délai médian de la réponse a été de 1,45 mois dans le groupe vemurafenib[DCI] contre 2,72 mois dans le groupe dacarbazine[DCI].

- durée de la réponse L'estimation de la durée médiane de réponse a été de 5,49 mois dans le groupe vemurafenib[DCI] et non atteinte dans le groupe dacarbazine[DCI]. *(ROCHE, 2011)*

On a constaté une amélioration significative du point de vue statistique et clinique dans le taux de survie en général pour les patients traités avec ZELBORAF®, avec un ratio de risque de 0, ce qui représente une diminution de 63% dans le danger de mort avec ZELBORAF® par rapport à la dacarbazine[DCI]. Le taux de survie sans progression dans l'évaluation réalisée par les chercheurs était plus long pour ZELBORAF® par rapport à la dacarbazine[DCI], avec un ratio de risque pour le taux de survie sans progression de 0,26, ce qui représente une réduction de 74 % du risque de progression ou de décès pour ZELBORAF® par rapport à la dacarbazine[DCI]. L'avantage du taux de survie en général s'est maintenu lors de l'analyse actualisée de 90 jours relative à l'innocuité. *(Agence Européenne du Médicament, 2011)*

Les analyses du questionnaire FACT-M (Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma) et de ses sous-échelles ont indiqué qu'il n'y avait aucune différence dans la qualité de vie mesurée au fil du temps relative au traitement administré pendant l'étude aux patients traités avec ZELBORAF® par rapport aux patients traités avec de la dacarbazine[DCI].

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

s sur les deux cent vingt dont on avait analysé les
if avaient un mélanome BRAF V600K positif lors de cette étude de phase III. Bien que les analyses en matière d'efficacité soient limitées par le petit nombre de patients par rapport aux patients présentant une mutation V600E, les analyses d'efficacité ont indiqué un avantage de ZELBORAF® chez les patients présentant une mutation V600K. Quatre patients présentant une mutation V600K sur dix traités par ZELBORAF® ont répondu au traitement pas rapport à zéro patient sur neuf dans le bras dacarbazine[DCI]. En outre, on a observé l'avantage thérapeutique du ZELBORAF® sur le taux de survie en général et le taux de survie sans progression dans la sous-population présentant une mutation V600K avec les ratios de risque de 0,27 (IC de 95 % : 0,05; 1,51) et de 0,09 (IC de 95 % : 0,02; 0,45), respectivement. *(Agence Européenne du Médicament, 2011)*

La durée de survie globale n'est pas encore déterminée avec certitude car l'essai est récent ; les résultats de l'analyse intermédiaire montrent un avantage pour le vemurafenib[DCI] en terme de survie globale, avec une diminution du risque de décès de 63% avec ce nouveau traitement par rapport à la dacarbazine[DCI].

	vemurafenib[DCI] (N=336)	dacarbazine[DCI] (N=336)
Survie globale* Hasard Ratio (IC 95%) A	0,37 (0,26 – 0,55)	
Taux de survie à 6 mois (IC 95%) B	84% (78% - 89%)	64% (56% - 73%)
Survie sans progression Hasard Ratio (IC 95%)A	0.26 (0,20 – 0,33)	
Médiane de survie sans progression (mois) (IC 95%) B	5,32 (4,86 – 6,57)	1,61 (1,58 - 1,74)

(Agence Européenne du Médicament, 2011)

A Hazard ratio estimé selon le modèle de Cox model; un hasard ratio inférieur à 1 est en faveur du vemurafenib[DCI].

B Estimation selon la méthode de Kaplan-Meier.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Dans l'étude pivot de phases III comparant le vemurafenib[DCI] à la dacarbazin [DCI], les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 6% des patients du groupe vemurafeni [DCI] contre 4% des patients du groupe dacarbazine[DCI]. Une réduction ou une interruption de dose pour cause d'événements indésirables a concerné 38% des patients (129 personnes) du groupe vemurafenib[DCI] contre 9% des patients (25 personnes) du groupe dacarbazine[DCI]. *(ROCHE, 2011)*

Les événements indésirables les plus fréquents dans le groupe vemurafenib[DCI] (incidence supérieure ou égale à 30%) ont été des arthralgies (49%), une fatigue (33%), des éruptions cutanées (36%), des réactions de photosensibilité (30%), des nausées (30%), une alopécie (35%). Chacun de ces événements a été noté avec une fréquence inférieure à 4% dans le groupe dacarbazine[DCI]. Les réactions indésirables à la dacarbazine[DCI] étaient surtout de nature hématologique. *(ROCHE, 2011)*

Un pourcentage plus élevé de patients sous ZELBORAF® (42 %) que sous dacarbazine[DCI] (18 %) ont éprouvé des manifestations indésirables graves, ainsi que des sarcomes épidermoïdes cutané (24 %).

Dans l'étude de phase II, les carcinomes épidermoïdes cutanés ont été rapportés chez 32 patients (24,2%). *(C. ROBERT, 2012)*

La sécurité du vemurafenib [DCI] a été évaluée dans l'essai de phase II (NP22657) conduit chez 132 patients atteints de mélanome de stade IV avec une mutation BRAF V600 après échec d'au moins une ligne de traitement.

Les évènements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient, arthralgie (57.6%), éruption cutanée (51.5%), réaction de photosensibilité (49.2%), fatigue (38.6%), alopécie (33.3%), prurit (27.3%), papillome cutané (27.3%) et carcinomes épidermoïdes cutanés (24.2%). Les carcinomes épidermoïdes cutanés ont été très fréquemment rapportés et ont été traités le plus souvent par exérèse locale. *(ROCHE, 2011)*

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

grade 4 suivants ont été rarement rapportés, nsférases (GGT), augmentation de la bilirubine conjuguée, neuropathie périphérique et hyperuricémie.

Les risques liés à l'utilisation de ZELBORAF® comprennent l'allongement de l'intervalle QT, la phototoxicité, les anomalies de la fonction hépatique, la croissance des carcinomes squameux cutanés, la naissance d'autres tumeurs primaires, les changements ophtalmologiques, les érythèmes, les douleurs articulaires et d'autres événements indésirables courants. Ces risques, y compris les tumeurs secondaires (en grande partie des carcinomes squameux cutanés), l'allongement de l'intervalle QT, la photosensibilité ainsi que l'hépatotoxicité, sont gérables. *(AFSSAPS, 2012)*

E) Interaction médicamenteuse

Le vemurafenib[DCI] est un inhibiteur du CYP1A2 et un inducteur du CYP3A4. En cas d'administration concomitante avec des médicaments essentiellement métabolisés par le CYP1A2 ou le CYP3A4, un ajustement des doses doit être envisagé en fonction de leur marge thérapeutique. *(Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de la santé, 2012)*

In vitro, le vemurafenib[DCI] est un inhibiteur puissant du CYP2C9. Cependant, aucune interaction médicamenteuse n'a été observée au cours d'une étude clinique entre le vemurafenib[DCI] et la warfarine[DCI] qui est un substrat du CYP2C9. Cependant, une augmentation de l'exposition à la warfarine[DCI] de l'ordre de 20% supérieure et une diminution de la clairance ont été observées chez certains patients. Il faut donc se montrer prudent lors de l'utilisation de médicaments à marge thérapeutique étroite métabolisés par ce cytochrome *(ROCHE, 2011)*

Un allongement de l'intervalle QT dose-dépendant a également été observé chez des patients atteints de mélanome métastatique ayant été préalablement traités. En conséquence, le traitement par ZELBORAF® en association avec des agents connus comme ayant un potentiel proarythmique doit être évité. *(Agence Européenne du Médicament, 2011)*

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Le mélanome est un cancer cutané à fort potentiel métastatique, qui peut, lorsqu'il est avancé, se compliquer de métastases et engager le pronostic vital à court ou moyen terme.

Le ZELBORAF® un traitement spécifique du mélanome à visée curative de première ou de deuxième intention, son rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Intérêt de santé publique attendu :

En termes de santé publique, le fardeau représenté par les mélanomes cutanés et autres cancers de la peau est modéré. Celui représenté par les mélanomes avancés non résécables ou métastatiques peut être considéré comme faible. *(Agence Européenne du Médicament, 2011)*

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer cutané constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Plan Cancer 2009-2013).

L'impact de ZELBORAF® sur la morbi-mortalité est considéré comme modéré. Un impact négatif sur la qualité de vie est à noter en raison des problèmes de tolérance rencontrés.

La spécialité ZELBORAF® n'apporte qu'une réponse très partielle au besoin de santé publique identifié. Les alternatives médicamenteuses étant peu nombreuses à ce stade de la maladie, le service médical rendu par ZELBORAF® dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique et porteur d'une mutation BRAF V600 est important. *(AFSSAPS, 2012)*

La population cible du vemurafenib[DCI] (ZELBORAF®) dans le traitement de première ligne du mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 est estimée à mille deux cent patients par an en France.

En deuxième ligne et plus de traitement, la population de ZELBORAF® est composée des patients atteints d'un mélanome métastatique porteur de la mutation BRAF V600, et qui n'ont pas reçu ZELBORAF® en 1ère ligne de traitement.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Maintenant que les deux produits ont été présentés, il est donc possible de les comparer pour comprendre comment et pourquoi ces deux produits ont obtenu leur AMM à six mois d'intervalle (le 13/07/2011 pour l'ipilimumab[DCI], et le 17/02/2012 pour le vemurafenib[DCI]) dans la même indication de traitement des mélanomes métastatiques après échec d'au moins une ligne de traitement. *(HAS, 2012)*

En dehors de la comparaison évidente des résultats des études de phase trois de chacun des produits, il existe de nombreux autres points de comparaison pouvant influencer le traitement des patients relevant de l'indication de ces produits.

A) Structure et forme galénique

Premier point de différence, le YERVOY® est un anticorps monoclonal produit à partir de cellules de hamster à ADN modifiés pour produire spécifiquement cet anticorps, alors que le ZELBORAF® est un inhibiteur de kinase produit par synthèse chimique. Outre leur différence de forme galénique, c'est surtout les contrôles spécifiques de chacun des produits lors de leur fabrication dont il faut tenir compte. En effet, un anticorps monoclonal est un produit biologique à purifier et à identifier clairement lors du procès de fabrication pour s'assurer qu'aucun risque de contamination biologique n'est possible, alors que la production d'une molécule chimiquement définie permet déjà d'écarter ce risque due à son mode de production et permet de limiter le risque de contamination au seul apport de germes extérieurs.

Autre points de comparaison, la forme galénique du médicament. L'ipilimumab[DCI] (YERVOY®) se présente sous forme de solution injectable, alors que le vemurafenid[DCI] (ZELBORAF®) est sous forme de comprimé. Cette différence de forme galénique peut orienter également la préférence de l'équipe soignante pour l'un ou l'autre de ces médicaments, en tenant compte de la facilité d'administration et des précautions d'emplois induites par leurs utilisations.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

(Bristol-Myers Squibb, 2012) *(ROCHE, 2012)*

B) Prescription

Les deux produits sont soumis à prescription hospitalière par un médecin spécialiste en oncologie et sont pris en charge à 100% par la sécurité sociale. Depuis le 6 février 2013 le ZELBORAF® est disponible en officine de ville, alors que le YERVOY® est réservé à l'utilisation hospitalière notamment en raison de sa forme injectable.

C) Coût

En matière de santé publique, le coût des traitements doit également être pris en compte. Le prix d'un traitement par YERVOY® varie de 5.350 € à 21.350 € le flacon en fonction du dosage ce qui fait varier le prix de la cure totale de 85.400 € à 280.000 €. En ce qui concerne le ZELBORAF® le prix d'une boite de 120 comprimés de 240mg est de 2.288,98€.

D) Population cible

L'utilisation du vemurafenib[DCI] est limitée à la présence de la mutation BRAF V 600 au niveau des cellules tumorales. Egalement limitée par une éventuelle allergie au produit ainsi qu'à une bonne tolérance aux effets secondaires notamment cutanés et à l'allongement de l'espace QT. En ce qui concerne l'utilisation de l'ipilimumab[DCI], son usage est limité comme le vemurafenib[DCI] à une allergie au produit, ainsi qu'à la

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

econdaires principalement immunologiques et son faible pourcentage de patients concernés par son effet, à savoir moins de 20% des patients concernés par son indication, et cela sans critère pronostique sur son efficacité chez un patient donné.

La présence d'un test prédictif d'efficacité pour le vemurafenib[DCI] reposant sur la présence de la mutation génétique BRAF V600 induisant une modification de MAPK, représente un fort point d'intérêt d'utilisation du ZELBORAF® versus YERVOY®[I] n'en ayant pour l'instant révélé aucun.

Le nombre de patients potentiels peut aussi fournir une explication à l'obtention de l'AMM pour un produit dans une indication aussi importante que celle-ci. Selon les statistiques, le YERVOY® ne pourrait concerner que 12% des patients atteints, alors que le ZELBORAF® en compterait plus de 50%, ceux présentant la mutation de la kinase ciblée soit environ mille deux cent patients par an en France.

E) Mécanisme d'action

Comme il a été présenté précédemment, les deux produits diffèrent également par leur mécanisme d'action et par leur cible biologique. Le YERVOY® agit de façon indirecte sur les cellules tumorales en ciblant le récepteur CTLA4 des lymphocytes CD4 cytotoxiques pour induire une voie de réaction immunitaire vis-à-vis des cellules cancéreuses. Le ZELBORAF® quand à lui, agit de façon directe, en inhibant la cascade des MAPK des cellules de façon à stopper leur cycle de développement cellulaire.

F) Posologie

Le schéma thérapeutique d'utilisation d'un traitement peut permettre en fonction de l'état du patient, de choisir préférentiellement l'un plutôt que l'autre.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

	mab[DCI]	Vemurafenib[DCI]
	fusion de 90min de solution de concentration de 1mg/ml à 4mg/ml d'ipilimumab [DCI] toutes les trois semaines. • Total de quatre injections	• 4 comprimés de 240 mg de vemurafenibDCI soit 960mg, deux fois par jour. • Le traitement devra se poursuivre jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

G) Effets secondaires

Lors des utilisations en ATU trois cent trente six personnes ont été traitées par vemurafenib[DCI] et cent trente deux lors des essais de phase trois. Trois mille personnes ont bénéficié d'une ATU pour l'ipilimumab[DCI] et cent trente sept personnes ont été incluses dans l'essai clinique de phase trois. Cela a permis d'appréhender de façon plus large les effets secondaires attendus, ainsi que leur fréquence pour chacun des produits.

L'un des points de comparaison le plus intéressant concerne les effets secondaires induits par ces traitements.

Organe ou système	ipilimumab[DCI]	vemurafenib[DCI]
Système gastro-intestinal	Diarrhées, nausées, vomissements, très fréquents ainsi que colites sévères	Diarrhées, nausées, vomissements
Peau	Rash cutané, prurit, nécrolyse épidermique toxique	Carcinome épidermoïde, photosensibilisation,

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

	toxicité logique	Hépatotoxicité, augmentation des gamma GT,
Système Nerveux	Vertiges, maux de tête, syndrome de Guillain-Barré	Céphalées
Musculo-squelettique	arthralgie	arthralgie
Autre	Hypersensibilité du système immunitaire	Allongement de l'espace QT

Ces effets secondaires et également les précautions d'emplois permettent de définir les limites d'utilisation de ces médicaments en termes de tolérance des patients.

H) Interactions médicamenteuses

En ce qui concerne les interactions médicamenteuses, aucune n'est attendue avec le YERVOY® du fait qu'il n'a pas d'action au niveau des cytochromes. L'emploi concomitant d'autres médicaments se limite aux précautions d'emploi ainsi qu'aux produits pouvant majorer les principaux effets secondaires, à savoir les anticoagulants augmentant le risque d'hémorragie digestive lors de colite sévères, ainsi qu'aux corticostéroïdes pour leurs effets immunosuppresseurs à forte dose. Le ZELBORAF® présente quant à lui de plus larges interactions médicamenteuses car il est inhibiteur du cytochrome 1A2 et inducteur du 3A4, son utilisation pourra donc le cas échéant faire varier les concentrations plasmatiques des produits substrats de ces cytochromes tel les contraceptifs oraux par exemple.

I) Résultats cliniques

Le points principal de comparaison est l'efficacité en termes de survie pour les patients atteints de mélanomes métastatiques et cela en regard d'un des traitements de référence, ici la dacarbazine[DCI].

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

	[DCI] (n=	dacarbazine[DCI] (n= 336)	Ipilimumab[DCI] (n=137)
Suivi médian (mois)	3,75	2,33	4.25
Survie globale gain médian	5.32	1.61	3.68
Taux de survie à six mois (IC 95%)B	84% (78% - 89%)	64% (56% - 73%)	46% (37.0% – 54.1%)
Taux de contrôle de la maladie (réponse partielle, complète et stable)	53%		10.9%
Taux de meilleure réponse objective	48.4%	5.5%	38%
Médiane de survie en mois	9.23	7.75	8

Devant ces résultats l'utilisation du ZELBORAF® va être recommandée en première intention pour le traitement du mélanome métastatique.

J) Conclusion finale

L'avis de la haute autorité de santé (HAS) rendu pour le vemurafenib[DCI] estime que son impact sur la morbi-mortalité est considéré comme modéré. Un impact négatif sur la qualité de vie est à noter en raison des problèmes de tolérance rencontrés. La spécialité ZELBORAF® n'apporte qu'une réponse très partielle au besoin de santé publique identifié. Les alternatives médicamenteuses étant peu nombreuses à ce stade de la maladie, le service médical rendu par ZELBORAF® dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique et porteur d'une mutation BRAF V600 est important.

L'HAS a évalué que l'impact de YERVOY® sur la morbi-mortalité est modéré. Egalement un impact négatif sur la qualité de vie ne peut être écarté du fait notamment des problèmes de tolérance rencontrés. La spécialité YERVOY® n'apporte qu'une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

és n'offrent qu'une réponse partielle au problème
mes métastatiques. Néanmoins, elles ont obtenu chacune des résultats importants en matière de résultats de traitement. Elles représentent une avancée thérapeutique ouvrant ainsi de nouvelles voies de recherche pour le traitement des mélanomes. Ainsi, de nouveaux inhibiteurs des MAPK kinases devraient voir le jour à la suite d'une étude de relation structure activité sur la molécule de vemurafenib[DCI] *(Elsevier Ltd, 2013)*. De même, d'autres anticorps monoclonaux sont en phase de test pour comparer leur effet à l'ipilimumab[DCI].

Par cette comparaison, il apparait que ces deux médicaments pourraient être complémentaires chez certains patients atteints de mélanome métastatique avancé. C'est ,fort de ce constat ,qu'une étude comparative a été initiée en 2013 pour évaluer le bénéfice d'efficacité en cas d'association des ces deux traitements.

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

V) LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADCC: antibody dependent cell mediated cytotoxicity

ADN: acide désoxyribonucléique

AJCC: American Joint Committee on Cancer

AMM: autorisation de mise sur le marché

ARN: acide ribonucléique

ASMR: amélioration du service médical rendu

ATU: autorisation temporaire d'utilisation

BORR: best overall response recorded

CAK: cdk activating kinase

CMH: complexe majeur d'histocompatibilité

DCI: dénomination commune internationale

Da: dalton

DISC: Death Induce Signaling Complex

FADD: Fas-associated death domain

HLA: histocompatibility leukocyte antigen

Ig: immunoglobuline

IM: intra musculaire

INVS: institue de veille sanitaire

LDH: lactate déshydrogénase

MAP: mitogen activated protein

MPF: facteur promoteur de la mitose

NFS: numération de formule sanguine

NK: cellules natural killer

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

anté.

PCNA: proliferating cell nuclear antigen

PCR: polymerase chain reaction

PNE: polynucléaire éosinophile

PNN: polynucléaire neutrophile

RCP: résumé des caractéristiques du produit

SCM: signalisation cellulaire et moléculaire

TNF: tumor necrosis factor

TNM: Tumor Nodes Metastasis

UICC: Union internationale contre le cancer

UV: rayons ultras violets

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Liste des références bibliographiques classées par ordre alphabétique des noms des auteurs.

- P. ABIMELEC, Mélanomes (en ligne), MAJ mars 2013. Consulté le 12/09/12. Disponible sur le lien url : http://www.abimelec.com/melanome_malin.htm

- AFECT, médicaments antitumoraux et perspective dans le traitement des cancers. 2003. LAVOISIER, PARIS. Consulté le 12/06/13.

- AFSSAPS ATU nominative, rapport de synthèse Ipilimumab (en ligne). Consulté le 12/01/13. Disponible sur le lien url : http://ansm.sante.fr/content/search?SearchText=ipilimumab&ok=Valider

- AFSSAPS ATU de cohorte, rapport de synthèse. Consulté le 23/03/13. Disponible sur le lien url : http://ansm.sante.fr/content/search?SearchText=ipilimumab&ok=Valider

- AFSSAPS BMS, guide de préparation d'ipilimumab en ATU de cohorte (en ligne). Consulté le 13/02/13. Disponible sur le lien url : http://ansm.sante.fr/content/search?SearchText=ipilimumab&ok=Valider

- AFSSAPS BMS, notice de l'ipilimumab destinée aux patients (en ligne). Consulté le 13/02/13. Disponible sur le lien url : http://ansm.sante.fr/content/search?SearchText=ipilimumab&ok=Valider

- AFSSAPS- ROCHE, résumé des caractéristiques du produit ZELBORAF®. Consulté le 13/06/13. Disponible sur le lien url : http://ansm.sante.fr/

- AFSSAPS, autorisation temporaire d'utilisation de type cohorte, 1er résume du rapport de synthèse périodique RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés Période du 07/04/2011 au 05/07/2011. Consulté le 13/06/13. Disponible sur le lien url : http://ansm.sante.fr/

- AFSSAPS ROCHE, notice du ZELBORAF® destinée au patient. Consulté le 13/06/13. Disponible sur le lien url : http://ansm.sante.fr/

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

dicament, résumé à l'intention du public sur le
sulté le 27/04/13. Disponible sur le lien url :
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002213/WC500109303.pdf

- Agence Européenne du Médicament, résumé à l' intention du public ZELBORAF® (en ligne). Consulté le 07/01/13. Disponible sur le lien url : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002409/WC500124320.pdf

- ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de la santé. Fiche sur RO5185426 240 mg, comprimés pelliculés (en ligne) M.A.J. 10/04/2012. Consulté le Disponible sur le lien url : http://www.afssaps.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation/ATU-de-cohorte/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-ATU-de-cohorte/RO5185426-240-mg-comprimes-pellicules

- ASCO, Vaincre le mélanome, ASCO 2012, Mélanome métastatique (en ligne), MAJ 10/07/2012. Consulté le 23/11/12. Disponible sur le lien url : http://www.vaincrelemelanome.fr/actualite/70-asco-2012-melanome-metastatique

- JP. BERGERAT, Régulation du cycle cellulaire (en ligne), Consulté le 17/04/13. Disponible sur le lien url : http://www.jn0.free.fr/M1%20Physiopath/Cancerologie/Diapositives/Regulation%20du%20cycle%20cellulaire.pdf

- B. BONNOTTE, C. HOARAU, M. ROSENZWAIG, P. BONGRAND, E. SEILLES, N.-O. OLSSON, association des collèges des enseignants d'immunologie, Ouvrage L2 immunologie générale de l'ASSIM, Les cellules dendritiques. Consulté le 23/11/12. Disponible sur le lien url : http://www.assim.refer.org/raisil/raisil/L02.html

- J. BOUTONNAT année 2007/2008 faculté de médicine de Grenoble, la peau histologie, étude des tissus (en ligne). Consulté le 18/03/13. Disponible sur le lien url : http://umvf.biomedicale.univ-paris5.fr/wiki/docvideos/Grenoble_0708/BOUTONNAT_Jean/BOUTONNAT_Jean_P01/BOUTONNAT_Jean_P01.pdf

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

3, mélanome (en ligne), MAJ le 08/04/2013. ible sur le lien url : http://www.bmsfrance.fr/Melanome-symptomes-et-traitement-de-la-maladie.html

- BRISTOL-MYERS-SQUIBB, site official du YERVOY®. Consulté le 18/04/13. Disponible sur le lien url : http://www.yervoy.com/patient.aspx
- BRISTOL-MYERS-SQUIBB, résumé des caractéristiques du produit du YERVOY® (en ligne). Consulté le12/01/13. Disponible sur le lien url : http://www.bmsfrance.fr/YERVOY-ipilimumab.html
- BRISTOL-MYERS-SQUIBB, Monographie du YERVOY® (en ligne). Consulté le 19/05/13. Disponible sur le lien url : http://www.bmscanada.ca/static/products/fr/pm_pdf/Yervoy_FR_PM.pdf
- S. CAILLAT ZUCKMAN, E. VIVIER, G. THIBAUT, Lymphocytes NK (“Natural Killer”), association des collèges des enseignants d’immunologie, Ouvrage L2 IMMUNOLOGIE GENERALE de l’ASSIM. Consulté le 27/01/13. Disponible sur le lien url : http://www.assim.refer.org/raisil/raisil/L02.html
- V. CATROS, O. TOUTIRAIS, F. BOUET, F. CABILLIC, M. DESILLE, J.-J. FOURNIE, Medecine Sciences numéro 2 vol. 26 février 2010, les lymphocytes en cancérologie. Consulté le 23/04/13. Disponible sur le lien url : http://biotherapies-innovantes.univ-rennes1.fr/digitalAssets/168/168196_Catros2010.pdf.pdf
- X. CAUBIT et Y. PEREZ, communication cellulaire et voies de signalisation, cours d’UE 6 de Biologie cellulaire de l’Université de Provence (en ligne). Consulté le 23/05/13. Disponible sur le lien url : http://perezyvan.free.fr/biocellulaire/Pdf_en_ligne/Communication_cellulaire_L3.pdf
- Collège des Enseignants d’Immunologie, Polycopié national d’immunologie. Consulté le06/11/12. Disponible sur le lien url : http://www.fascicules.fr/polycopies-immunologie-38.html

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

dermatologie de France, cours de séméiologie ion cutanée (en ligne). Consulté le 19/04/13. Disponible sur le lien url : http://document.cedef.org/enseignement/cours_semiologie/CEDEF_pigmentation_cutanee.pdf

- Collège des enseignants en dermatologie de France, cours de séméiologie CEDEF 2011, histologie de la peau et ses annexes (en ligne). Consulté le 19/04/13. Disponible sur le lien url : http://www.fichier-pdf.fr/2011/01/31/p2-revetement-histo2emepartie-2601/

- Faculté de médecine Pierre et Marie CURIE, la peau et les phanères (en ligne), consulté le 18/05/13. Disponible sur le lien url : http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/peau.html

- S. DALLE, T.-M. DENAVIT, L. THOMAS, MEDECINE/SCIENCES 2006, numéro 2 vol 2 2006, Hypervariabilité génotypique des mélanomes, un défi thérapeutique. Consulté le 12/04/13. Disponible sur le lien url : http://id.erudit.org/iderudit/012388ar

- Y. DEGUILLAUME, Y. RENAUDINEAU, Ac anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles Les nouveaux ANCA : leur mode d'emploi, Consulté le27/03/13 Disponible sur le lien url : http://www.lab-cerba.com

- Elsevier Ltd, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 22 (2012) 5428–5437. Consulté le 18/03/13.

- European Medicines Agency, résumé à l'intention du public sur le ZELBORAF®, Consulté le 04/05/13. Disponible sur le lien url : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1329823/fr/zelboraf?xtmc=&xtcr=1

- M. GARCIA, La mort cellulaire par Apoptose 2007-2008 Cours master de biologie moléculaire et cellulaire. Consulté le 27/04/13. Disponible sur le lien url : http://www.edu.upmc.fr/sdv/docs_sdvbmc/Master/biocel/garcia/apopBMC402.pdf

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

tissu sanguin, Les polynucléaires, (en ligne). ible sur le lien url :
http://membres.multimania.fr/pcem1strasbourg/files/Histo.pdf

- N. GIRARD, cour de master de l'université de Paris Diderot, cycle cellulaire (en ligne). Consulté le 23/04/13. Disponible sur le lien url :
  http://b2pcr-esi.bcpp.master.univ-paris-diderot.fr/M2/R/diapo_rpw/UE4BioltransformR/courspw/Girard-cycle_2012.pdf

- J.-C. GLUCKMAN, Hématologie Volume 4, Numéro 4, Juillet-Août 1998, Les cellules présentatrices d'antigène. Consulté le 23/04/13. Disponible sur le lien url :
  http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/GTI/CPA-Gluckman.pdf

- M. GOUGEROT-POCIDALO, L. PRIN, S. CHOLLET-MARTIN, Polynucléaires, monocytes et macrophages, association des collèges des enseignants d'immunologie, Ouvrage L2 IMMUNOLOGIE GENERALE de l'ASSIM. Consulté le17/03/13. Disponible sur le lien url :
  http://www.assim.refer.org/raisil/raisil/L02.html

- J. -J. GROB, M. –A. RICHARD, C. GAUDY-MARQUESTE, Mélanome cutané - Thérapeutique Dermatologique. Consulté le 18/03/13, MAJ le 15/02/12. Disponible sur le lien url :
  http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1214

- Commission de la transparence de l'HAS, Avis sur le MUPHORAN® (en ligne), Consulté le 12/05/13. Disponible sur le lien url : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_400874/fr/muphoran-poudre-et-solution-pour-usage-parenteral-a-diluer-perfusion-1-flacon-en-verre-brun-de-208-mg-1-ampoules-en-verre-de-4-ml-331-870-2?xtmc=&xtcr=1

- HAS, guide affection de longue durée, tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique mélanome cutané, Consulté le 27/05/13. Disponible sur le lien url :
  http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_644443/fr/ald-n-30-melanome-cutane

- Avis de la Commission de la transparence de la république française de l'HAS, avis du 29 octobre 2003 sur la Dacarbazine DCI (en ligne). Consulté le 09/04/13. Disponible sur le lien url :
  http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_399887/fr/dacarbazine-faulding?xtmc=&xtcr=1

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

? – Focus (en ligne), MAJ 02 oct. 2008. Consulté
lien url :
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_696363/n2-focus

- HAS, Institut National du Cancer, guide du patient ALD (en ligne). Consulté le 23/05/13, MAJ mars 2010. Disponible sur le lien url :
  http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_953904/fr/ald-n-30-melanome-cutane

- HAS commission de la transparence, avis sur le YERVOY® (en ligne). Consulté le 18/02/13. Disponible sur le lien url :
  http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1189034/fr/yervoy?xtmc=&xtcr=1

- Commission de la transparence de l'HAS, Avis sur le ZELBORAF®. Consulté le 04/05/13. Disponible sur le lien url :
  http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1329823/fr/zelboraf?xtmc=&xtcr=1

- Collège de la Haute Autorité de Santé, guide affection de longue durée, Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Mélanome cutané (en ligne). Consulté le 19/04/13. Disponible sur le lien url :
  http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_644443/fr/ald-n-30-melanome-cutane

- Collège de la Haute Autorité de Santé, La prise en charge du mélanome cutané guide affection de longue durée (en ligne). Consulté le 09/12/12. Disponible sur le lien url :
  http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/ald_30_gp_melanome_web.pdf

- Synthèse d'avis de la commission de transparence de L'HAS sur le YERVOY® de décembre 2011. Consulté le 18/02/13. Disponible sur le lien url :
- http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1147992/fr/commission-de-la-transparence-reunion-du-14-decembre-2011?xtmc=&xtcr=6

- Institut de cancérologie Gustave Roussy, Cancer de la peau : les mélanomes (en ligne). Consulté le 16/11/12, MAJ 18/09/2012. Disponible sur le lien url :
  http://www.igr.fr/fr/page/melanomes_2303

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

stave Roussy, Communiqués de presse ASCO
atique (en ligne). Consulté le 07/12/12, MAJ 04/06/2012. Disponible sur le lien url : http://www.igr.fr/fr/page/asco-2012-melanome_5335

- Institut National du Cancer, mélanomes de la peau, les points clés (en ligne). Consulté le 01/03/13, MAJ 22.09.10. Disponible sur le lien url : http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/melanomes-de-la-peau/points-cles

- Institut National du Cancer, les essais cliniques (en ligne). Consulté le 07/06/12, MAJ 13/05/2008. Disponible sur le lien url : http://www.e-cancer.fr/index.php?option=com_etudeclinique&task=detailEtude&idFiche=677&Itemid=2418

- Institut National du Cancer, mélanomes de la peau, les points clés, L'immunothérapie (en ligne). Consulté le 30/09/12, MAJ 22.09.10. Disponible sur le lien url : http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/melanomes-de-la-peau/limmunotherapie

- Institut National Du cancer, Epidémiologie du mélanome cutané en France métropolitaine - Analyse par classe d'âge. Consulté le 02/11/2012. Disponible sur le lien url : http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/14-melanome-cutane/46-epidemiologie-melanome-cutane-france-metropolitaine-classe-age.html

- Institut National Du cancer, Epidémiologie du mélanome cutané en France métropolitaine, Prévalence et survie. Consulté 02/11/2012, MAJ 29/11/2011. Disponible sur le lien url : http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/14-melanome-cutane/47-epidemiologie-melanome-cutane-france-metropolitaine-prevalence-survie.html

- Institut National Du cancer, Epidémiologie du mélanome cutané en France métropolitaine, Incidence et mortalité. Consulté 02/11/2012, MAJ 21/12/2011. Disponible sur le lien url : http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/14-melanome-cutane/44-epidemiologie-melanome-cutane-france-metropolitaine-incidence-mortalite.html

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Comprendre le mélanome, guides SOR SAVOIR
é le 02/11/12. Disponible sur le lien url :
http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&ved=0CC8QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2Fcomponent%2Fdocman%2Fdoc_download%2F1239-02melanomepdf&ei=ZDeuUbO-IIjw0gWIuoCADQ&usg=AFQjCNFop5sn9XyZIjhpFWzHZlmJE8bnmw&sig2=8JnBr_zntgXITLTeoUC8Mg&bvm=bv.47244034,d.d2k

- Institut National Du cancer, La situation du cancer en France en 2011. Collection Rapports & synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa. Consulté le 13/11/12. Disponible sur le lien url : http://www.e-cancer.fr/expertises-publications-de-l-inca/rapports-et-expertises/sante-publique
  LA GALIOTE PRENANT, Boulogne Billancourt, France. Octobre 2011.

- L. KESKES, H. GHORBEL, cours d'histologie générale le tissu sanguin (en ligne). Consulté le 03/11/12. Disponible sur le lien url :
  http://www.dematice.org/ressources/PCEM1/Histologie/P1_histo_013/pdf/TISSU%20SANGUIN.pdf

- The Lancet, Oncol 2013; 14: e60–69. Consulté le23/02/13. Disponible sur le lien url : www.thelancet.com/oncology Vol 14 February 2013

- T. LESIMPLE, groupe ouest mélanome, l'ipilimumab (en ligne). Consulté le 18/02/13. Disponible sur le lien url :
  http://www.reseau-melanome-ouest.com/melanome/les-differents-traitements.html

- M. MARK, sang, cellules libres des tissus conjonctifs, cour de médecine (en ligne). Consulté le 23/01/13. Disponible sur le lien url : http://udsmed.u-strasbg.fr/emed/courses/HISTOFONCTTCHAD/document/9._Sang_et_cellules_du__systeme_immunitaire.pdf?cidReq=HISTOFONCTTCHAD

- R. MARTIN, Monoclonal Antibody/Anti CTLA 4 (YERVOY®). Consulté le 23/04/13. Disponible sur le lien url :
  http://www.nzmu.co.nz/Monoclonal_AntidodyAnti_CTLA_4_Yervoy__128.aspx

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

ur les lymphocytes T (en ligne). Consulté le
en url :
http://mon.univ-montp2.fr/claroline/backends/download.php?url=L0wyLzAyX0NvdXJzX0x5bXBob2N5dGVzX1QucGRm&cidReset=true&cidReq=IMML2_001

- K. D McCOY, G. LE GROS Immunology and Cell Biology The role of CTLA-4 in the regulation of T cell immune responses. Consulté le 12/01/13. Disponible sur le lien url: http://www.nature.com/icb/journal/v77/n1/full/icb19991a.html

- L. MEIJER, Oncologie (2003) 5: 311-326 © Springer-Verlag 2003. Consulté le 18/03/13 Disponible sur le lien url :
http://univ-mrs.fr/upload/p100/Oncologie.pdf

- L. MORTIER, réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie # 210_Novembre 2011 Thérapies ciblées dans le mélanome métastatique (en ligne). Consulté le 17/05/13. Disponible sur le lien url : http://www.jird.info/wp-content/uploads/2011/05/Table_Ronde_Mortier.pdf

- Réseau mélanome ouest, LA ROCHE-POSAY, Brochure-mélanome, le coup d'œil qui peut vous sauvez la vie 2010. Consulté le 04/05/12. Disponible sur le lien url : https://docs.google.com/gview?url=http://www.reseau-melanome-ouest.com/upload/fichier/pdf/6-Brochure-MELANOME_DEFINITIVE.pdf&chrome=true

- J. MOREL, J-M BERTHELOT, le lymphocyte t: de la théorie à la pratique ; L'immunopathologie pour le praticien Chapitre 2. Consulté le 27/04/13. Disponible sur le lien url : http://www.cri-net.com/formation/fichesImmuno/

- OMéDIT de Haute-Normandie, vémurafenib ZELBORAF®.. Consulté le 19/10/12, MAJ 11/04/2012. Disponible sur le lien url : http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/zelboraf_fiche_medecin_pharma.pdf

- M. PORNEUF, Traitement ciblé vémurafenib, ZELBORAF (en ligne). Consulté le 03/04/13 MAJ 14 octobre 2011. Disponible sur le lien url :
- http://www.oncobretagne.fr/telechargt/groum/2011/2011porneuf.pdf

Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

ie du cancer, cour de médecine. Consulté le
n url :
http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/masters_LMD/M1/Immunopathologie/Immunotherapie_du_cancer.pdf

- Reliable Cancer Therapies, Mélanome: un guide pour les patients Basé sur les recommandations de l'ESMO, v.2011.2 (en ligne). Consulté le 07/02/13. Disponible sur le lien url :
.http://www.esmo.org/content/download/6619/115133/file/ESMO-RCT-Melanome-Guide-pour-les-Patients.pdf

- C. ROBERT, Mélanome Deux pas de géant, ASCO 2011. Consulté le 19/04/13. Disponible sur le lien url :
http://www.igr.fr/doc/soins/dermato/resume-melanome-asco-2011.pdf

- C. ROBERT, traitement du mélanome par inhibiteurs de BRAF : manifestations cutanées, John Libbey Eurotext. Consulté le 28/10/12.

- ROCHE, site officiel du ZELBORAF® (en ligne). Consulté le 12/11/12. Disponible sur le lien url : http://www.zelboraf.com/oncology/dosing/index.html

- ROCHE, Clinical Trial Results by Drug Names. Consulté le 10/01/13, MAJ 01/02/2011. Disponible sur le lien url :
http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=NP22657

- ROCHE, communiqué de presse sur le ZELBORAF®, Consulté le 12/03/13. Disponible sur le lien url :
http://www.gimv.com/view/fr/397682-+News+.html?news=9211967

- Santé Canada, Sommaire des motifs de décision: YERVOY®. Consulté le 20/07/12, MAJ 20/07/12. Disponible sur le lien url : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2012_yervoy_138178-fra.php

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

des motifs de décision, ZELBORAF® 2012. .
AJ 06/11/2012. Disponible sur le lien url : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2012_zelboraf_148693-fra.php

- L. SCHILD, Nouveaux médicaments en Suisse, revue 2011-2012, Pharma Genève. Consulté le 23/05/13. Disponible sur le lien url : http://epgl.unige.ch/pharm/formation-continue/docs/conf/20121127_SCHILD.pdf

- M. SIMON, Les lymphocytes T, Cours de Pharmacie (en ligne). Consulté le 18/09/12, MAJ 07/09/2009. Disponible sur le lien url : http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-lymphocytes-t.html

- M. SIMON, Activation des lymphocytes, Cours de Pharmacie (en ligne). Consulté le 18/09/12 MAJ 07/09/2009. Disponible sur le lien url : http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/activation-des-lymphocytes.html

- Syndicat national des dermatologues vénérologues, Les pathologies dermatologiques : cancers de la peau, (en ligne). Consulté le 12/09/12, MAJ 05/01/2012. Disponible sur le lien url http://www.syndicatdermatos.org/le-dermatologue-soigne/cancers-de-la-peau-91.html

- E TARTOUR, D. BELLET, F. LEMOINE, H. MOINS TEISSERENC, F. PAGES. Mécanismes de l'immunosurveillance anti-tumorale, association des collèges des enseignants d'immunologie, Ouvrage L2 IMMUNOLOGIE GENERALE de l'ASSIM. Consulté le 26/02/13. Disponible sur le lien url : http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-l3.6.immunosurveillance-anti-tumorale.pdf

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Le mélanome est un cancer de la peau, qui connait depuis quarante ans une forte augmentation d'incidence dans le monde. En France, en 2012, 9 780 personnes ont été diagnostiquées et 1 531 sont décédées d'un mélanome métastasé.

Si l'on dispose en thérapeutique de moyens efficaces pour la prise en charge des mélanomes non métastasés, il n'en n'est pas de même dans le cas des mélanomes métastasés.

C'est dans ce contexte que le YERVOY® (ipilimumab[DCI]) et le ZELBORAF® (vemurafenib[DCI]) ont été commercialisés en 2012.

L'objet de cette thèse est de comparer ces deux traitements afin de comprendre en quoi ils représentent une avancée thérapeutique et un espoir pour les patients.

Mots clés :

- Mélanome métastatique
- YERVOY®
- ZELBORAF®
- Ipilimumab
- vemurafenib