HAL
open science

Essais cliniques et prise en charge du cancer : l'exemple du mélanome cutané

Laura Elman

To cite this version:

Laura Elman. Essais cliniques et prise en charge du cancer : l'exemple du mélanome cutané. Sciences pharmaceutiques. 2013. dumas-00941659

HAL Id: dumas-00941659

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00941659v1

Submitted on 4 Feb 2014

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.

Université Joseph Fourier GRENOBLE PHARMACIE

SICD1 Bibliothèques de l'UJF et de Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2013 N°

ESSAIS CLINIQUES ET PRISE EN CHARGE DU CANCER : L'EXEMPLE DU MELANOME CUTANE

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

Laura ELMAN

Née le 17 juillet 1988 au Puy en Velay (43)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 9 décembre 2013

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Mme Martine DELETRAZ-DELPORTE

Membres

Mme Anne DENEULIN

Mme Edith SCHIR

Mme Julie CHARLES

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2013-2014

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=12)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MARTIN	Donald	Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 UJF-CNRS)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=6)

ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

PROFESSEURS EMERITES (n=2)

CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M)

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=32)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
		(Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
OUKACINE	Farid	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)

BEDOUCH	Pierrick	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoit	Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I/MCU-PH)

PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)

FITE	Andrée	P.R.C.E
GOUBIER	Laurence	P.R.C.E

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (n=1)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=3)

CHANOINE	Sébastien	Pharmacie Clinique (UF-CHU)
GARNAUD	Cécile	Parasitologie-Mycologie
VAN NOLLEN	**Laetitia**	**Biochimie Toxicologie (HP2-DNTP-BGM)**

MEDAILLE D'OR D'ANNE D'INTERNAT SUPPLEMENTAIRE (n=2)

BERNARD	Delphine	période de 6 mois – novembre 2013 à avril 2014
GAUTIER	Elodie	période de 6 mois – mai 2014 à novembre 2014

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

ATER (n= 3)

BRAULT Julie	ATER	Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
GRAS Emmanuelle	ATER	Physiologie-Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
LEHMANN Sylvia	ATER	Biochimie Biotechnologie (JR)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS

BEL	Coraline	(01-10-2012 au 30-09-2014)	
BERTHOIN	Lionel	(01-10-2012 au 30-09-2014)	Laboratoire (TIMC-IMAG-THEREX)
BOSSON	Anthony	(01-10-2013 au 30-09-2015)	Laboratoire GIN
CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
CHRISTEN	**Aude**	(01-10-2013 au 30-09-2015)	DCM
CRESPO	Xenia	(01-10-2013 au 30-09-2015)	LBGE
LECERF-SHMIDT	Florine	(01-10-2012 au 30-09-2014)	Pharmacochimie (DPM)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Laboratoire (TIMC-IMAG)
MELAINE	Feriel	(01-11-2011 au 31/10.2014)	Laboratoire HP2(JR)
MORAND	Jessica	(01-10-2012 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
NASRALLAH	Chady	(01-10-2011 au 30-09.2013)	Laboratoire HP2(JR)
OUIDIR	Marion	(01-10-2011 au 30-09-2014)	
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)

Professeur Invité

NURISSO	**Alessandra**	(01/11/13 au 31/12/2013))

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

A Mme Martine DELETRAZ-DELPORTE,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse, ainsi que pour vos enseignements et précieux conseils tout au long de ces études de pharmacie, et tout particulièrement au cours de la 5ème année industrie, qui restera un de mes plus beaux souvenirs de cette formation.

A Mme Anne DENEULIN,

Pour m'avoir donné l'opportunité d'effectuer mon stage dans l'Unité Essais Cliniques Oncologie, et m'avoir accompagnée dans cette première étape de ma vie professionnelle. Merci d'avoir accepté de me diriger dans cette thèse, et d'être présente aujourd'hui.

A Mme Edith SCHIR,

Pour ces six mois passés au CRPV, pour m'avoir fait découvrir et participé à ton activité de vigilance des essais cliniques, et pour avoir accepté de faire partie du jury et juger ce travail.

A Mme Julie CHARLES,

Merci pour l'intérêt que vous portez à mon travail, et pour avoir accepté de faire partie du jury.

A ma famille :

Mes parents, pour m'avoir permis de faire ces belles études, pour m'avoir soutenu, et aidé jusqu'à dans la relecture de mes différents travaux, y compris celui-ci. Merci pour vos bons conseils (d'ingénieurs) pour votre coaching Microsoft Office : un jour je maîtriserai aussi bien que vous Excel et Power Point !

Mes sœurs pour votre présence et vos encouragements constants durant ces six années, c'est maintenant à mon tour de vous faire réciter vos cours et vous soutenir pour les exams !

Ma Mamie, pour tes *délicats* encouragements dans la rédaction de cette thèse, et mon Papi bien sûr, qui n'est jamais bien loin, et qui m'a fait sentir pharmacien avant l'heure à chaque coup de téléphone !

Et tous les autres qui ont toujours été présents pour moi.

A mes amis,

Les pharmaciens, pour ces bons moments passés avec vous sur les paillasses de TP, les bancs de l'amphi, et en dehors !

La dream team angevine, pour avoir rendu cette dernière année d'études mémorable, dans les moments les plus durs comme dans les plus drôles !

A mes collègues, votre leur bonne humeur et vos bons conseils,

A mon amour,

Merci pour ta patience, tes encouragements, et ton soutien sans faille, dans la préparation de cette thèse et dans tous les moments de notre quotidien. Ta présence à mes côtés me rend plus heureuse chaque jour.

A toutes les personnes présentes aujourd'hui, et celles que j'ai oubliées

Table des matières

Liste des figures 3

Liste des tableaux 4

Table des abréviations 5

Introduction 7

Partie 1 : définitions et contexte 8

1. Les essais cliniques 8

1.1. Place dans le développement du produit de santé 8

1.2. Cadre éthique et réglementaire 11

1.2.1. Contexte éthique 11

1.2.2. Réglementation européenne et française 13

2. Les essais cliniques en oncologie 16

2.1. Particularités méthodologiques 16

2.2. Evaluation de l'efficacité 16

2.3. Evaluation de la tolérance 19

Partie 2 : Le mélanome : pathologie, prise en charge, et recherche clinique 21

1. Le mélanome 21

1.1. Epidémiologie 21

1.2. Facteurs de risque 23

1.3. Pathogénèse et classifications 25

1.4. Dépistage, diagnostic et bilan d'extension 28

1.5. Pronostic 32

1.6. Prise en charge 33

1.6.1. Mélanomes localisés 33

1.6.2. Mélanomes avec envahissement locorégional 35

1.6.3. Mélanomes avancés ou métastatiques 36

Conclusion : 39
2. L'organisation de la recherche 40
2.1. Les produits récemment développés /en développement 41
2.1.1. Thérapies ciblées 41
2.1.2. Immunothérapie 47
2.2. L'inclusion dans les essais 52
2.2.1. Méthodologie 52
2.2.2. Résultats 53
Partie 3 : Discussion - enjeux 58
1. Attractivité : enquête et bilan 58
2. Les actions mises en place et à venir pour soutenir la recherche européenne et française 61
2.1. Vers une nouvelle réglementation européenne 61
2.1.1. Retour sur la réglementation actuelle : bénéfices et difficultés 61
2.1.2. Révision de la Directive 62
2.2. Professionnalisation et soutien à la recherche clinique 63
2.2.1. Règles vis-à-vis de l'expérimentation : vers une professionnalisation de la recherche clinique 63
2.2.2. Les plans cancer 65
2.2.3. CeNGEPS 66
2.2.4. Reconnaissance des travaux de recherche clinique dans les établissements de santé 67
Conclusion 68
Bibliographie 70
Annexes 79

Liste des figures

Figure 1 : Schématisation du développement du médicament (4)..... 9
Figure 2 : Evaluation de la réponse tumorale selon les critères RECIST 1.1 (16)..... 18
Figure 3 : Évolution de l'incidence (taux standardisé monde estimé) du mélanome cutané de 1980 à 2005 selon le sexe. Projection pour l'année 2011 (25)..... 22
Figure 4 : Évolution de la mortalité observée (taux standardisé monde) par mélanome cutané selon le sexe de 1984-88 à 2004-08. Projections 2011 (25)..... 23
Figure 5 : Anatomie de la peau et situation des mélanocytes (36)..... 26
Figure 6 : Classification histopathologique des mélanomes (37)..... 27
Figure 7 : Critères ABCD + E (44)..... 29
Figure 8 : Survie relative à 5 ans et répartition des diagnostics en fonction du stade de la maladie (50)..... 32
Figure 9 : Courbes de survie du mélanome cutané en fonction du stade de la maladie (40)..... 33
Figure 10 : Stratégies thérapeutiques en fonction du stade du mélanome (24)..... 38
Figure 11 : Schématisation de la voie de signalisation des MAPK..... 41
Figure 12 : Apparition d'une résistance chez un patient traité par vémurafénib (83)..... 45
Figure 13 : Mécanismes moléculaires impliqués dans la résistance aux inhibiteurs de la BRAF kinase..... 45
Figure 14 : Schématisation de la voie de signalisation PI3K / AKT..... 47
Figure 15 : Activation des lymphocytes T cytotoxiques suite à la présentation d'antigène tumoral, d'après Robert C. et al, (92)..... 49
Figure 16 : Répartition des essais cliniques menés en France selon la stratégie thérapeutique évaluée..... 56
Figure 17 : Evolution de la répartition en pourcentage par zone géographique des patients recrutés, sur les 5 enquêtes..... 59
Figure 18 : Nombre moyen de patients recrutés par étude (études impliquant la France).. 59
Figure 19 : Productivité de la France perçue par les fonctions internationales..... 60

Liste des tableaux

Tableau 1 : Evaluation de la réponse tumorale des lésions cibles, résumé (16)..... 18
Tableau 2 : Evaluation de la réponse tumorale des lésions non cibles, résumé (16)..... 18
Tableau 3 : Risque relatif de mélanome en méta-analyse en fonction des caractéristiques phénotypiques, d'après Gandini et al (32)..... 24
Tableau 4 : Recommandations concernant les marges d'exérèse lors de la reprise chirurgicale 34
Tableau 5 : Résultats de l'étude de phase III comparant le vémurafénib à la dacarbazine en première ligne de traitement chez des patients atteints de mélanome cutané métastatique, d'après Chapman et al (80)..... 43
Tableau 6 : Essais cliniques interventionnels portant sur un produit de santé menés en France pour la prise en charge du mélanome cutané, issus du registre américain clinicaltrial.gov 56

Table des abréviations

Ag: Antigène

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ALD : Affection Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

APC: Cellule Présentatrice d'Antigène

ARC : Attaché de Recherche Clinique

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

BAGE: B Melanoma Antigen

BPC: Bonnes Pratiques Cliniques

CeNGEPS : Centre National de Gestion des Essais de Produits de Santé

CIC : Centre d'Investigation Clinique

CPP : Comité de Protection des Personnes

CSF-IR : Récepteur du Colony Stimulating Factor

CR: Complete Response

CRO: Contract Research Organization

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTLA-4 : Cytotoxic T Lymphocyte Associated Antigen – 4

DDR: Récepteur du Domaine Discoïdine

DFS: Disease Free Survival

DIRC: Délégation Interrégionale à la Recherche Clinique

DLT: Dose Limiting Toxicity

DTIC: Dacarbazine

EMA: Agence Européenne des Médicaments

ERK: Extracellular signal Regulated Kinase

ESMO: European Society for Medical Oncology

FDA: Food and Drug Administration

IARC: International Agency for Research on Cancer

IFN-α : Interféron alpha

INCa : Institut National du Cancer

IV : Intraveineuse

LDH: Lactate Déshydrogénase

LEEM : Les Entreprises du Medicament

LTC : Lymphocyte T Cytotoxique

MAGE: Melanoma Associated Antigen

MAPK: Mitogen Activated Protein Kinase:

MEK: Mitogen activated ERK

MERRI : Mission Enseignement, Recherche, Recours et Innovation

MHC: Complexe Majeur d'Histocompatibilité

MUI : Million d'Unités Internationales

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OS: Overall Survival

PDGFR: Platelet Derived Growth Factor Receptor

PETRI: Prévention et épidémiologie des tumeurs en région Ile de France

PFS: Progression Free Survival

PHRC: Programme Hospitalier de Recherche Clinique

PI3-K: Phosphatidylinositol-3-Kinase

PD: Progressive Disease

PD-1: Programmed Death 1

PR: Partial Response

PRAME: Preferentially Expressed Antigen of Melanoma

RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology

RAS: Rapport Annuel de Sécurité

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumor

SD: Stable Disease

SIGREC : Système d'Information et de Gestion de la Recherche et des Etudes Cliniques

TCR: T Cell Receptor

TEC: Technicien d'Etudes Cliniques

TNM: Tumor Node Metastasis

UE : Union Européenne

UICC: Union Internationale Contre le Cancer

Introduction

Le cancer est la première cause de mortalité en France, et a représenté en 2011 près de 150 000 décès. Chez l'homme, le cancer représente 33% de l'ensemble des décès, et chez la femme, il est la deuxième cause de mortalité avec 24% des décès (1).

Toutefois, le taux de mortalité par cancer diminue, témoin des mesures de dépistage, des diagnostics plus précoces, et de l'amélioration de l'arsenal thérapeutique existant.

Aujourd'hui, la prise en charge du cancer est pluridisciplinaire et globale, et les progrès de la recherche dans la compréhension et la caractérisation des mécanismes impliqués dans le développement et la prolifération des cellules tumorales permettent d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques qui font tendre le traitement du cancer vers une prise en charge personnalisée.

Cependant, avant d'aboutir à la mise sur le marché, un nouveau médicament doit faire preuve de son efficacité et de sa sécurité, notamment au cours des essais cliniques, dernière étape de son développement.

Ce travail s'attache à décrire les essais cliniques au travers de leur place dans le développement du médicament et de leur environnement réglementaire, et leurs particularités dans le domaine de l'oncologie. Les différentes voies de recherche dans le traitement du cancer et la place des essais cliniques dans sa prise en charge seront décrites dans une seconde partie, au travers de l'exemple du mélanome cutané. Pour finir, nous discuterons d'une façon plus générale de l'évolution de la recherche clinique française et européenne et de l'accès à l'innovation.

Partie 1 : définitions et contexte

1. Les essais cliniques

Les essais cliniques sont définis dans la directive 2001/20/CE comme :

« Toute investigation menée chez l'homme, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité. » (2)

Cette première partie a pour objectif de replacer l'essai clinique dans le plan de développement global du médicament, d'en préciser l'encadrement, tant au niveau éthique que réglementaire, et de développer ses spécificités dans le domaine de l'oncologie.

1.1. Place dans le développement du produit de santé

On estime aujourd'hui à environ 15 ans et 1 Milliard d'euros, le temps et l'investissement nécessaire à la mise sur le marché d'un nouveau médicament (3). Celui-ci peut être représenté tel que sur la Figure 1.

Quand la recherche fondamentale, à partir de la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques, permet d'identifier 10 000 substances potentiellement actives, seule une vingtaine sera retenue après screening et essais in vitro pour entrer dans la phase préclinique, qui permet d'étudier le candidat-médicament sur des modèles animaux. De nombreux essais sont alors menés, afin de confirmer ou non l'effet pharmacologique désiré, la relation dose-réponse, et la toxicité du produit après une dose unique, ou après des doses répétées, la toxicité à long terme, les effets sur la reproduction ainsi que les essais pour détecter d'éventuels effets mutagènes et cancérogènes.

A l'issue de ces essais, seule une dizaine de candidats médicaments sont retenus. La décision de continuer le développement d'un de ces candidats vers la phase clinique est réfléchie, évaluant tant les données générées par les essais précliniques (efficacité, tolérance) que les arguments stratégiques et financiers.

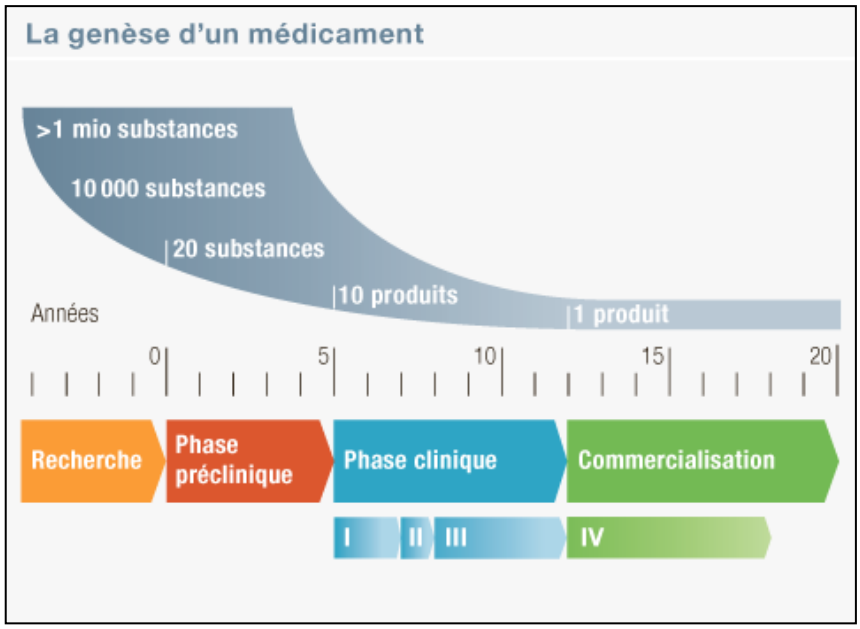


Figure 1 : Schématisation du développement du médicament (4)

Le cas échéant, le médicament expérimental étudié peut alors être administré chez l'homme, encore une fois selon un schéma précis et réglementé (5, 6) :

Essais de phase 1, ou phase précoce :

Il s'agit des essais de première administration chez l'homme : menés sur un nombre très restreint de volontaires sains (à l'exception de l'oncologie, qui sera discutée au paragraphe 2), ces essais ont pour objectif de déterminer la tolérance du médicament expérimental: nature des événements indésirables observés, estimation de la dose maximale tolérée (DMT), évaluation la toxicité à court terme du produit à l'étude avec l'estimation de la Dose Limitante Tolérée (DLT) et estimation de l'intervalle de dose à utiliser pour les essais cliniques ultérieurs. Les études de phase 1 permettent également d'obtenir les premières données pharmacocinétiques, et parfois une première évaluation de l'efficacité du médicament.

Essais de phase II, ou essais exploratoires :

Ces essais représentent la première administration du médicament expérimental au patient. Leurs objectifs sont d'évaluer l'efficacité du produit, et d'obtenir des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques permettant de définir la posologie du médicament. Comme à toutes les phases du développement clinique, les événements indésirables sont recueillis afin d'analyser le profil de tolérance du produit.

Essais de phase III, ou de preuve de concept :

Les essais de phase III constituent la dernière étape avant la demande d'autorisation de mise sur le marché du médicament aux autorités réglementaires. Menés sur un grand nombre de patients, ils ont pour objectif de prouver l'efficacité clinique et de confirmer le profil de tolérance du médicament expérimental, permettant d'évaluer son rapport bénéfice/risque.

Ces essais sont comparatifs : en fonction de l'indication et de l'offre thérapeutique existante dans la pathologie concernée, le médicament expérimental est comparé à un placebo, ou à un traitement déjà disponible sur le marché : généralement le médicament « de référence », ce qui permettra de positionner le médicament à l'étude dans l'offre de soin, et d'évaluer l'amélioration du service médical rendu (ASMR).

A l'issue de ces trois phases, le promoteur peut compléter son dossier de demande d'AMM, et le soumettre aux autorités réglementaires.

Essais de phase IV

Des essais post-AMM peuvent ensuite être menés, sur l'initiative du promoteur, ou sur demande des autorités réglementaires ou des payeurs, pour obtenir des données supplémentaires dans l'indication du médicament : tolérance du produit à grande échelle, pharmaco-épidémiologie ou pharmaco-économie.

On notera que ce travail ne donne qu'un aperçu global du développement du médicament : la réalité n'est pas si linéaire, et bien plus complexe : les recherches in vitro se poursuivent souvent pendant les essais précliniques, et ceux-ci ne sont pas tous terminés lors de la première administration à l'homme.

D'autre part, si les essais cliniques sont bien divisés en quatre phases, le développement d'un médicament comporte bien plus que quatre études : il s'agit d'un véritable plan de développement, chaque étape comportant plusieurs essais permettant de répondre à des objectifs distincts.

Enfin, de nombreuses activités doivent également être menées en parallèle : la formulation du principe actif sous la forme la plus appropriée à l'indication clinique et au mode d'action pharmacologique, la mise au point des techniques de production, la préparation de

tous les documents réglementaires nécessaires, sont autant d'activités indispensables à la mise sur le marché d'un médicament.

1.2. Cadre éthique et réglementaire

Le but de ce paragraphe n'est pas de reprendre en détail l'ensemble des textes régissant la recherche clinique, mais de présenter le contexte éthique et réglementaire, notamment en ce qui concerne la protection des personnes et la sécurité des patients.

1.2.1. Contexte éthique

Si l'on peut estimer les premiers essais cliniques « modernes » autour du XVIIIème siècle, avec notamment l'expérience de Lind, souvent citée comme le 1er essai clinique contrôlé[1], la nécessité d'un encadrement éthique et réglementaire de la recherche médicale sur l'être humain n'est apparue qu'au milieu du XIXème siècle, prenant alors des formes diverses (8) :

- Une approche contractuelle, établissant une relation écrite et officielle entre le médecin et la personne se prêtant à la recherche, s'est développée, essentiellement aux Etats Unis, laissant la personne se prêtant à la recherche libre de consentir à un accord fixé par l'expérimentateur, contre contrepartie.
- L'approche est plus globale en Europe, avec des réglementations visant à la protection des personnes. L'Allemagne notamment, adopte en 1900, puis en 1930, des textes encadrant la recherche sur l'être humain, faisant suite à des scandales lors de la révélation d'expérimentations sordides menées par quelques médecins.

Mais c'est certainement la révélation des expérimentations atroces des médecins nazis lors de la seconde guerre mondiale, et le « procès des médecins », mené par le Tribunal

[1] James Lind (1716 – 1794) médecin dans la marine britannique, s'intéressa à une maladie tuant à l'époque beaucoup de marins : le scorbut.
Il établi ainsi en 1747 une expérience permettant de comparer différents traitements : il sélectionna 12 marins atteints du scorbut, et les répartit en 6 groupes recevant la même alimentation, à laquelle il ajouta respectivement: du cidre, de l'élixir vitriol, du vinaigre, de l'eau de mer, une préparation d'un chirurgien de l'hôpital et des agrumes. L'expérience montra que seuls les marins ayant mangé des oranges et des citrons guérirent rapidement (7)

Militaire Américain de Nuremberg en 1947, qui a marqué la mémoire collective et permis la mise en place du premier texte international sur le sujet :
Le jugement du procès contient en effet le Code de Nuremberg, (Annexe 1), qui indique les 10 principes auxquels doivent répondre les expérimentations sur l'être humain pour être considérés comme acceptable, le premier étant la nécessité d'obtenir le consentement volontaire du sujet, et le second que l'objectif de l'expérimentation soit susceptible de fournir des résultats importants pour le bien de la société.

Ce Code, plutôt de nature pénale (cette liste de principes ayant servi de base pour les condamnations des médecins nazis), a ensuite été suivi d'autres textes établissant des principes éthiques, sans véritable valeur juridique, mais à portée déontologique internationale.

Le plus reconnu est certainement la déclaration d'Helsinki : « *principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains* ». Etablie par l'Association Médicale Mondiale[2] en 1964, puis amendée en 1975 à Tokyo, et lors de 7 autres Assemblées générales depuis, ces principes éthiques reprennent et complètent ceux énoncés dans le code de Nuremberg : en ce qui concerne l'information et le consentement de la personne se prêtant à la recherche, mais également la méthodologie et l'organisation de la recherche : celle-ci devant faire l'objet d'un protocole expérimental, et devant être soumis à un comité d'éthique indépendant pour « *évaluation, commentaires, conseils et approbation avant que l'étude ne commence* » (10). Ce texte fait office, encore aujourd'hui, de référence en termes d'éthique dans la conduite de recherches biomédicales.

Bien plus tard, la Conférence Internationale sur l'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH[3]) édita une directive pour les bonnes pratiques cliniques (BPC) : elle définit des standards de qualité (tant sur le plan éthique que scientifique) pour la conception, la conduite, le recueil des données, et l'enregistrement des essais cliniques, garantissant ainsi le respect des droits et

[2] Association regroupant 27 associations médicales nationales, « fondée pour assurer l'indépendance des médecins et permettre d'établir les meilleures normes possibles en matière d'éthique médicale et de soins procurés par les médecins, à tout moment » (9)
[3] L'ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) est un comité international regroupant les agences réglementaires et les industriels pharmaceutiques européennes, américaines et japonaises, afin d'homogénéiser les aspects scientifiques et techniques du développement, de l'enregistrement et de la surveillance du médicament dans ces trois régions.

la sécurité des personnes se prêtant à la recherche, ainsi que la fiabilité des données générées.

Ainsi, ce texte définit les rôles et obligations des acteurs de la recherche, et les documents essentiels, en 8 chapitres (11):

- Définitions
- Principes des bonnes pratiques cliniques
- Comité d'éthique : composition, responsabilités et procédures
- Responsabilités de l'investigateur
- Responsabilités du promoteur
- Protocole d'essai clinique et amendements
- Brochure investigateur
- Documents essentiels pour la conduite d'un essai clinique

Si ce texte en tant que tel n'a aucune valeur juridique, il représente les exigences des trois principales autorités d'enregistrement des médicaments, et a été intégré dans les textes réglementaires des différents pays concernés[4].

1.2.2. Réglementation européenne et française

1.2.2.1. Le cas de la France, avant 2004

En France, aucune réglementation spécifique à la recherche biomédicale n'existait avant 1988 : seul le Code Pénal s'appliquait alors, traitant de la même façon l'expérimentation médicale (lorsque non considérée comme un acte thérapeutique), et les violences volontaires. On peut citer comme exemple le procès de Lyon, qui a condamné en 1859pour « blessures et coups volontaires n'ayant entrainé aucune maladie ni incapacité de travail », deux médecins ayant tenté, par curiosité scientifique, l'inoculation de la syphilis à un enfant de 10 ans atteint de teigne (8)

Ce procès a fait jurisprudence jusqu'à la promulgation de la loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales – dite loi Huriet-Sérusclat, du nom de ses fondateurs – qui définit le cadre, l'organisation, les acteurs, et la protection des personnes participant à une recherche biomédicale : les notions

[4] En France, la décision du 24 novembre 2006, Fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain (12)

présentées plus haut dans un contexte éthique et déontologique internationale intègrent alors le paysage juridique français : l'obligation d'information et de consentement de la personne se prêtant à la recherche, la définition des principaux acteurs de la recherche : promoteur, investigateur, et la création de comités d'éthique, dont la consultation devient obligatoire avant chaque essai.

1.2.2.2. La directive européenne 2001/20/CE et sa transposition en droit français

Afin d'harmoniser les législations européennes concernant les essais cliniques, le parlement européen adopte le 04 avril 2001 la directive 2001/20/CE, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (2)

Reprenant les principes de bonnes pratiques cliniques déjà énoncés plus haut, cette directive décrit également :

- Les conditions nécessaires au commencement d'un essai clinique : un essai ne peut débuter qu'après avis favorable d'un comité d'éthique et autorisation de l'autorité compétente[5].
- Les modalités de fabrication, d'importation et d'étiquetage des médicaments expérimentaux
- Les principes de pharmacovigilance des essais et modalités de notification des évènements indésirables.

Cette directive européenne a été transposée en droit français dans la Loi relative à la politique de santé publique du 09 août 2004, et son décret d'application du 26 avril 2006.

1.2.2.3. Loi relative aux recherches impliquant la personne humaine

Le 5 mars 2012, la loi n°2012-300 relative aux recherches impliquant la personne humaine, dite « loi Jardé » a été promulguée, modifiant certaines dispositions de la loi de santé publique de 2004 (13).

[5] En France, les comités d'éthique sont les Comité de Protection des Personnes (CPP), et l'autorité compétente d'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)

Celle-ci donne un cadre unique à toutes les recherches impliquant la personne humaine, en les répartissant en trois catégories en fonction du type d'intervention et du niveau de risque : les recherches interventionnelles – comprenant les essais cliniques portant sur un médicament –, les recherches interventionnelles à risque minime, et les recherches non interventionnelles, toutes ces recherches ayant l'obligation d'obtenir un avis favorable d'un CPP.

Cette loi n'a pas d'impact majeur en ce qui concerne les essais cliniques portant sur un médicament, mais élargit le rôle et modifie l'organisation de la consultation d'un CPP, dont l'attribution sera aléatoire, et les pratiques coordonnées par une Commission Nationale des recherches impliquant la personne humaine.

A ce jour, aucun décret d'application de cette loi n'a encore été publié.

2. Les essais cliniques en oncologie

Les essais cliniques dans le domaine de l'oncologie sont souvent représentés comme une catégorie d'essais à part. Nombreux, (l'oncologie représente près de 30% des essais cliniques réalisés en France (14)) ils sont le témoin d'un besoin médical non assouvi :
Avec plus de 355 000 nouveaux cas diagnostiqués en 2012, le cancer est la première cause de mortalité chez l'homme, et la seconde chez la femme, avec près de 150 000 décès (15).

Considérant la physiopathologie du cancer et la toxicité des produits utilisés pour le traiter, une méthodologie particulière est utilisée pour l'organisation générale et l'évaluation des essais dans ce domaine.

2.1. Particularités méthodologiques

Contrairement aux autres types d'essais, les phases I en oncologie sont strictement réalisées chez le malade (il ne serait pas éthique d'exposer des volontaires sains aux thérapeutiques anticancéreuses et leurs toxicités associées), ayant échappé à toutes les options thérapeutiques disponibles, et parfois à plusieurs protocoles d'essais cliniques. Elles incluent des patients présentant tous les types de cancers (tumeurs solides).

Les phases II sont ensuite menées sur une population présentant le ou les types de tumeurs ayant le mieux répondu lors des essais précliniques et des phases I.

2.2. Evaluation de l'efficacité

L'évaluation de l'efficacité du médicament expérimental est également spécifique en oncologie : en fonction de l'atteinte tumorale (présente, réséquée, ou métastatique), et donc du type de stratégie thérapeutique mise en place (néo-adjuvant, adjuvant, ou traitement de la phase avancée) les critères de jugement d'efficacité du médicament expérimental incluent généralement la réponse tumorale, et l'évaluation plus globale de la vie du patient, sans maladie ou après progression. En fonction de la phase de

développement du produit, ces critères d'évaluation peuvent être utilisés comme critères d'évaluation principal ou secondaires.

2.2.1. Evaluation de la réponse tumorale

Celle-ci est appréciée à l'aide de critères d'évaluation standardisés, qui permettent de minimiser la subjectivité de l'investigateur dans la détermination de la réponse au traitement de son patient, et ainsi d'obtenir une évaluation indépendante et reproductible.

Les critères RECIST (16) ont aujourd'hui supplanté les critères de l'organisation mondiale de la santé comme critères d'évaluation de la réponse tumorale dans les cancers solides (bien que ces deux méthodes soient considérées comme standards internationaux et acceptées par les agences d'enregistrement) (17).
Ils utilisent les techniques d'imagerie – dont ils définissent les paramètres minimaux à utiliser – pour apprécier la réponse au traitement en fonction de l'évolution de l'envahissement tumoral.

Celui-ci est modélisé via les mesures en une dimension de certaines lésions tumorales désignées comme « lésions cibles[6] », les lésions supplémentaires étant uniquement identifiées qualitativement.

L'évolution de ces lésions pendant l'étude est ainsi comparée à l'évaluation de référence (réalisée le plus près possible de la date de 1ère prise / administration du traitement, et au maximum 4 semaines avant), et permet d'estimer la réponse au traitement, comme indiqué dans le Tableau 1 et le Tableau 2.

[6] Les critères RECIST 1.1 séparent les lésions tumorales en 2 catégories : les lésions mesurables – dont ils définissent les caractéristiques en fonction de la localisation de l'envahissement tumoral, de la technique d'imagerie utilisée et de la taille de la lésion), et les lésions non mesurables (lésions trop petites, ascite, épanchement péricardiques…)
L'investigateur retient au maximum 5 lésions mesurables (au maximum 2 par organe, en essayant de représenter tous les organes touchés), qu'il identifie comme lésions cibles, et dont le diamètre sera évalué tout au long de l'étude.
Les autres lésions mesurables si elles sont nombreuses, et les lésions non mesurables, sont regroupées dans les lésions non cible.

Réponse	Lésions cibles
Réponse complète (CR)	Disparation de toutes les lésions cibles et axe court des ganglions pathologiques <10mm
Réponse partielle (PR)	Diminution d'au moins 30% de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à l'évaluation de référence
Stabilité tumorale (SD)	Ni diminution suffisante, ni augmentation suffisante de la somme des diamètres des lésions cibles pour qualifier la réponse de partielle ou de progression
Progression tumorale (PD)	Augmentation d'au moins 20% de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à l'évaluation ayant montré cette somme la plus petite (nadir). Cette augmentation doit être au minimum de 5mm.
Non applicable (NA)	Pas de lésion cible à l'évaluation de référence (si le protocole autorise l'inclusion de patient ne présentant pas de lésion mesurable)
Non évaluable (NE)	Ne répond à aucun des critères ci-dessus

Tableau 1 : Evaluation de la réponse tumorale des lésions cibles, résumé (16)

Réponse	Lésions non cibles
Réponse complète (CR)	Disparition de toutes les lésions non cibles et tous les ganglions identifiés comme pathologiques doivent être non pathologiques
Ni réponse complète / ni progression tumorale	Persistance d'une ou plusieurs lésion(s) non cible(s)
Progression tumorale (PD)	Progression non équivoque des lésions non cibles existantes
Non applicable (NA)	Pas de lésion non cible à l'évaluation initiale
Non évaluable (NE)	Ne répond à aucun des critères ci-dessus

Tableau 2 : Evaluation de la réponse tumorale des lésions non cibles, résumé (16)

La réponse globale au traitement peut ensuite être définie à partir de l'évolution des lésions cibles, non cibles, et de l'apparition ou non de nouvelles lésions, comme indiqué dans la Figure 2 :

Table 1 – Time point response: patients with target (+/– non-target) disease.

Target lesions	Non-target lesions	New lesions	Overall response
CR	CR	No	CR
CR	Non-CR/non-PD	No	PR
CR	Not evaluated	No	PR
PR	Non-PD or not all evaluated	No	PR
SD	Non-PD or not all evaluated	No	SD
Not all evaluated	Non-PD	No	NE
PD	Any	Yes or No	PD
Any	PD	Yes or No	PD
Any	Any	Yes	PD

CR = complete response, PR = partial response, SD = stable disease, PD = progressive disease, and NE = inevaluable.

Figure 2 : Evaluation de la réponse tumorale selon les critères RECIST 1.1 (16)

En fonction du type de tumeurs étudiées, ces critères peuvent être modifiés (par exemple dans le cas du mésothéliome), et d'autres critères d'évaluation existent pour des types de tumeurs particuliers (critères RANO dans les gliomes par exemple (18)), que nous ne détailleront pas dans ce travail.

Avec le développement depuis plusieurs années de traitements plus spécifiques, tels que les thérapies ciblées ou les immunothérapies, qui n'ont pas toujours un impact direct sur l'envahissement tumoral, ce type de critères d'évaluation n'est pas toujours le plus spécifique pour déterminer l'efficacité du médicament expérimental étudié : on peut citer pour exemple les traitements anti-angiogéniques (type anti-VEGF) qui induisent peu de modification de la taille tumorale, mais ont montré une augmentation du taux de survie globale, via la nécrose des lésions, ou de nouvelles immunothérapies, dont l'effet peut se manifester après une augmentation initiale du volume tumoral.
De nouveaux critères d'évaluation de la réponse au traitement, basés sur une évaluation différente des lésions, ou sur des critères d'imagerie, sont développés afin de s'adapter au mécanisme et à la cinétique d'action des médicaments à l'étude (19, 20).

2.2.2. Evaluation de l'efficacité dans les études de phase III :

Les essais de phase III doivent démontrer le bénéfice clinique du produit à l'étude, comparé au traitement de référence. Le critère de jugement principal utilisé dans ces essais – souvent requis par les agences d'enregistrement et/ou les payeurs – est donc un critère plus global que la simple activité anti-tumorale, et peut être la survie sans progression (PFS) (ou survie sans récidive (DFS) dans les essais en adjuvant), ou de la survie globale (OS), la réponse tumorale restant néanmoins un critère de jugement secondaire.

2.3. Evaluation de la tolérance

Comme dans tout essai clinique, quel que soit de domaine thérapeutique, il est de la responsabilité de l'investigateur d'évaluer la tolérance du médicament expérimental. Il est ainsi tenu de reporter tout évènement indésirable survenant pendant la période de traitement, voire après le traitement, pendant une période définie par le protocole. Pour

chaque évènement, l'investigateur détermine l'intensité, ou grade de l'évènement, ainsi que sa relation avec le traitement à l'étude.
En cas d'évènement indésirable grave, l'investigateur est tenu de le notifier au promoteur sans délai après sa prise de connaissance de l'évènement.

Le promoteur se doit lui d'évaluer de façon continue la sécurité des personnes se prêtant à la recherche. Dans ce but, il a la possibilité de mettre en place des comités de surveillance indépendants qui revoient de façon périodique les données de sécurité du produit à l'étude. Le promoteur peut juger en cours d'essai de la nécessité de modifier le protocole ou d'arrêter prématurément l'essai si les données de sécurité disponibles montrent un risque particulier.
Le promoteur a aussi la responsabilité de déclarer de façon immédiate à l'ANSM, au CPP et aux investigateurs les suspicions d'effets indésirables graves inattendus, ou tout fait nouveau pouvant conduire à la réévaluation du rapport bénéfice / risque de l'essai ou du produit (21). Les autres données pertinentes de sécurité sont reportées dans le Rapport Annuel de Sécurité (RAS), soumis annuellement et à la fin de l'essai aux autorités (22).

En oncologie, le protocole peut imposer que les évènements indésirables soient identifiés et gradés selon le CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, ou critères communs de terminologie des évènements indésirables) édité par le National Cancer Insitute (23), permettant de définir des critères de sévérité pour chaque terme d'évènement indésirable.
Cela permet d'obtenir une évaluation objective et homogène de la tolérance du médicament expérimentale pour chaque patient et chaque centre investigateur.

Partie 2 : Le mélanome : pathologie, prise en charge, et recherche clinique

La seconde partie de ce travail est centrée sur le mélanome cutané, pathologie utilisée comme exemple pour situer la place des essais cliniques dans la prise en charge du cancer. Ainsi, après avoir présenté la maladie et sa prise en charge actuelle, nous décrirons l'organisation de la recherche pour améliorer cette prise en charge, au travers des nouvelles cibles thérapeutiques et des essais cliniques proposés en France et à l'international.

1. Le mélanome

Les cancers cutanés font parti des cancers les plus fréquents, avec plus de 70 000 nouveaux cas par an en France. Ils peuvent être distingués en deux grandes catégories, en fonction du type de cellules aux dépens desquelles se développe la tumeur. Les carcinomes cutanés se développement aux dépens des kératinocytes et représentent 90% des cancers de la peau. Le mélanome, du grec melas, melanos : noir et -ome : maladie, tumeur, est une tumeur maligne développée aux dépens des mélanocytes.

1.1. Epidémiologie

Incidence

Selon l'OMS, l'incidence du mélanome cutané s'élève à 132 000 nouveaux cas par an. C'est le premier des cancers en termes d'augmentation de d'incidence, avec une augmentation régulière de 10% par an depuis 50 ans (24).

En France, il est estimé comme le 8ème cancer le plus fréquent chez l'homme et le 6ème chez la femme, et les données les plus récentes estimaient une projection pour 2011 de 9784 nouveaux cas, dont 52% chez la femme (25). Il s'agit d'une des localisations tumorales pour laquelle l'incidence a le plus augmenté ces dernières années (Figure 3), le taux d'incidence étant passé de 2,4 à 8,5 cas pour 100 000 chez l'homme et de 3,9 à 9,5 cas pour 100 000 chez la femme entre 1985 et 2005.

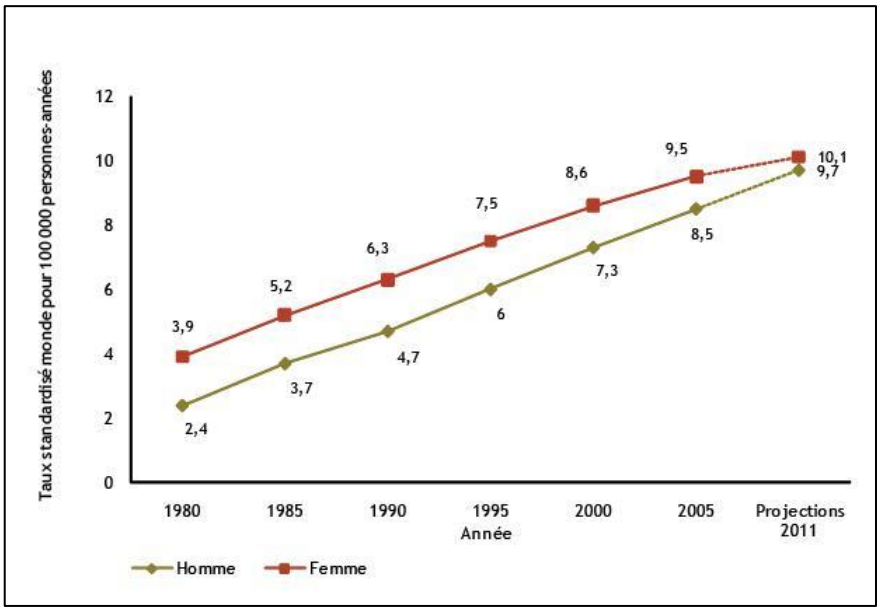


Figure 3 : Évolution de l'incidence (taux standardisé monde estimé) du mélanome cutané de 1980 à 2005 selon le sexe. Projection pour l'année 2011 (25)

Il s'agit d'un cancer touchant une population relativement jeune, avec un âge moyen au diagnostic estimé à 60 ans chez l'homme et 58 ans chez la femme, et un tiers des diagnostics concernant des patients de moins de 49 ans.

Mortalité

La mortalité par mélanome en France a également régulièrement augmenté au cours du temps (Figure 4), mais semble actuellement se stabiliser chez l'homme, et diminuer chez la femme. Elle est estimée pour l'année 2011 à 1618 décès, soit 16,5% des mélanomes diagnostiqués la même année, et 1,1% de l'ensemble des décès par cancer.

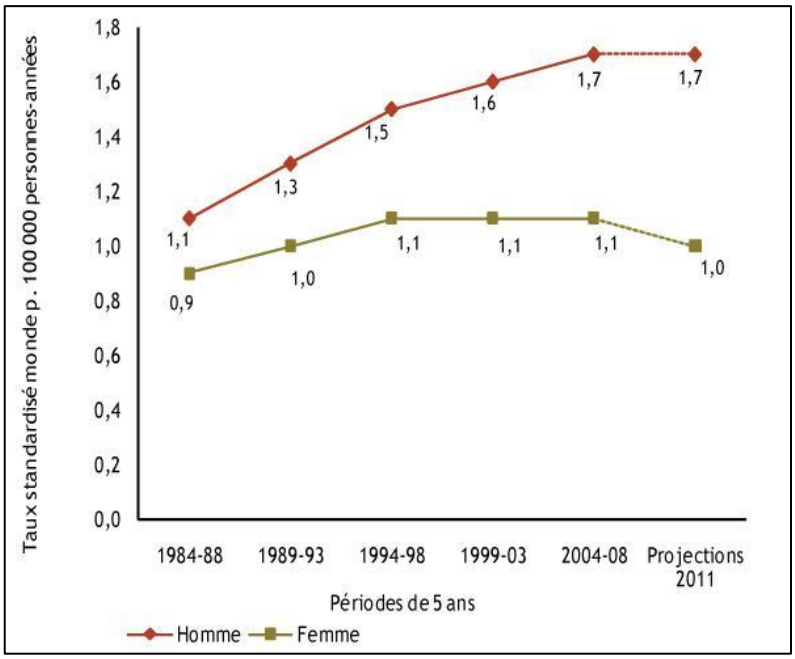


Figure 4 : Évolution de la mortalité observée (taux standardisé monde) par mélanome cutané selon le sexe de 1984-88 à 2004-08. Projections 2011 (25)

1.2. Facteurs de risque

Exposition aux rayons UV (naturels et artificiels)

La radiation solaire, ainsi que les rayons UV artificiels (centres de bronzage) ont été classés par l'IARC (International Agency for Research on Cancer) comme carcinogènes pour l'homme (26).

Toutefois, la relation entre le type d'exposition solaire et le développement de mélanome n'est pas toujours facile à établir, notamment dans des essais cas-témoin (27).

En 2005, une équipe italienne a publié une méta-analyse montrant une association significative entre l'exposition solaire totale et le risque de mélanome avec un risque relatif de 1,34, malgré l'hétérogénéité des données publiées (28). De plus, l'analyse en tenant compte du type d'exposition montre un risque relatif de 1,61 de développer un mélanome suite à une exposition solaire intermittente, alors que l'association est plutôt inversée, bien que non significative, avec une exposition solaire chronique (RR 0,95), qui apparait alors plutôt comme un facteur protecteur.

Enfin, des antécédents de coups de soleil apparaissent comme le facteur de risque le plus important avec un risque relatif de 2,03, et 2,24 pour les coups de soleil pendant l'enfance. D'autres données ont confirmé l'augmentation du risque de mélanome avec le nombre de coups de soleil, mais concernant la vie entière et pas seulement l'enfance (29).

De même, l'utilisation de lampes à UV dans les centres de bronzage augmente significativement le risque de mélanome, d'autant plus quand l'exposition est fréquente, que ce soit par le nombre de sessions, le nombre d'heures cumulées ou le nombre d'années d'exposition (30).

Caractéristiques phénotypiques

Un phototype clair (I ou II selon la Classification de Fitzpatrick), c'est-à-dire une peau claire ne bronzant pas, les cheveux roux ou blonds, présence de tâches de rousseur, les yeux clairs représente un risque de mélanome deux fois plus important qu'un phototype plus foncé.

Une méta-analyse réalisée par un équipe australienne en 2010 a estimé le risque relatif de mélanome en fonction du phototype, et en fonction des caractéristiques phénotypiques distinctes (couleur des cheveux, des yeux, tâches de rousseur) (31, 32).

Les résultats sont synthétisés dans le Tableau 3 :

Caractéristiques		Risque relatif	Intervalle de confiance (95%)
Phototype (comparé au phototype IV)	Phototype I	2,27	1,77 – 2,92
	Phototype II	1,99	1,62 – 2,45
	Phototype III	1,35	1,12 – 1,63
Couleur des cheveux (comparé à des cheveux foncés)	Cheveux roux	2,64	2,25 – 3,10
	Cheveux blonds	2,00	1,47 – 3,10
Couleur des yeux (comparés à des yeux foncés)	Bleu / bleu gris	1,57	1,39 – 1,78
	Vert / gris / noisette	1,51	1,28 – 1,79
Tâches de rousseur	Présentes*	1,99	1,69 – 2,20

Tableau 3 : Risque relatif de mélanome en méta-analyse en fonction des caractéristiques phénotypiques, d'après Gandini et al (32)

Antécédents personnels et familiaux

Les patients ayant un antécédent personnel de mélanome ont un risque élevé d'en développer un second. Il est estimé que 1 à 8% des individus ayant déjà présenté un mélanome en développeront un second, généralement rapidement (2ans) après le diagnostic du mélanome primitif (33).

D'autre part, un antécédent familial représente un risque relatif de 1,74 de développer un mélanome (31), et 5 à 10% de mélanomes surviennent dans un contexte familial, défini par la survenue d'au moins deux mélanomes sur trois générations.

Nombre de naevi

Un nombre de naevi important, et un nombre de naevi atypiques[7], sont également des facteurs de risque importants : une personne avec un nombre très important de naevi (plus de 100) aurait presque 7 fois plus de risque de développer un mélanome qu'une personne n'en présentant que très peu. De même, le risque est 6 fois plus important chez une personne avec 5 naevi atypiques que chez quelqu'un n'en présentant aucun (34).

1.3. Pathogénèse et classifications

Physiopathologie

Les mélanocytes sont des cellules situées dans la couche basale de l'épiderme (Figure 5). Leur fonction principale est de produire puis transporter vers les kératinocytes des mélanosomes, granules riches en mélanine, pour protéger ces cellules des dégâts causés par les rayons UV. Bien que l'histogenèse du mélanome ne soit pas encore totalement élucidée, la transformation des mélanocytes en cellules tumorales impliquerait des facteurs environnementaux, une accumulation d'altérations génétiques, l'activation d'oncogènes, l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs et l'altération des la réparation de l'ADN (35).

[7] Un naevus atypique peut être caractérisé par des limites irrégulières, une taille de plus de 5mm, une pigmentation variable, et la présence d'érythème.

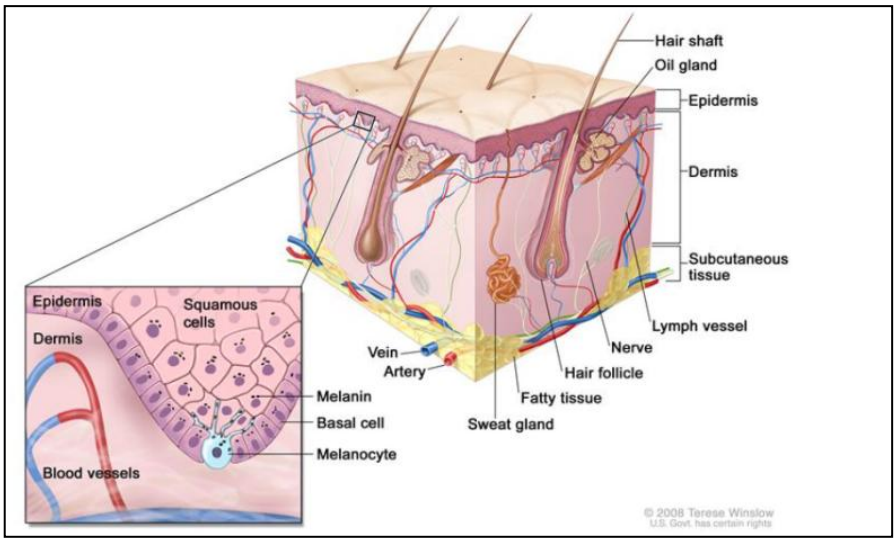


Figure 5 : Anatomie de la peau et situation des mélanocytes (36)

Le mélanome peut se développer sur un naevus préexistant, ou de novo sur une peau saine. Son développement suit une théorie biphasique : dans un premier temps, l'évolution se fait horizontalement dans l'épiderme, au dessus de la membrane basale (mélanome in situ), puis dans une seconde phase, le mélanome progresse dans le derme superficiel (phase micro invasive), et enfin dans le derme profond et l'hypoderme (phase invasive) (37)

Classification anatomo-clinique

En fonction de leur aspect, leur localisation, le contexte clinique et leur caractéristiques histopathologiques, les mélanomes cutanés peuvent être classés en 4 sous types principaux (38, 39):

- Mélanome superficiel extensif : c'est le plus commun (60 à 70% des mélanomes). Il se présente sous forme d'une macule, ou parfois d'un nodule dépassant de quelques millimètres de la surface cutanée, et pouvant prendre différentes teintes : marron, grise, noire, violette, ou même hypopigmentée.
  La phase de croissance horizontale dure en général plusieurs mois : la plupart des mélanomes superficiels extensifs sont donc diagnostiqués avant la phase invasive, lui conférant un bon pronostic.
  Ce sous-type de mélanome apparait généralement sur les zones exposées au soleil : les membres inférieurs chez la femme et le dos chez l'homme.

- Mélanome de Dubreuilh, ou lentigo malin (5 à 10%) : ce sous-type histologique de mélanome se manifeste le plus souvent chez le sujet âgé, sur des zones photo exposées, telles que le visage, le cou et les avant-bras. Cliniquement, il se présente sous forme d'une macule de différentes teintes de brun, asymétrique et aux bords irréguliers.
- Mélanome acrolentigineux (2 à 10% des sujets à la peau blanche, jusqu'à 60% chez les sujets à la peau noire) : il se distingue par sa localisation sur une peau glabre telle que la paume des mains, la plante des pieds, les doigts ou les orteils.

  Histologiquement, ces deux sous-types de mélanome comportent une composante intra-épidermique latérale lentigineuse (multiplication des mélanocytes le long de la membrane basale, avec une phase de croissance horizontale généralement très lente (10 à 50 ans), permettant généralement un diagnostic et une exérèse avant l'envahissement dermique.
- Mélanome nodulaire (10 à 20%) : il se caractérise par l'absence de composante intra-épidermique latérale, avec un développement synchrone horizontal et vertical invasif, et un risque métastatique important. Cliniquement, il se présente sous forme d'un nodule pigmenté de façon uniforme brun foncé ou noir.

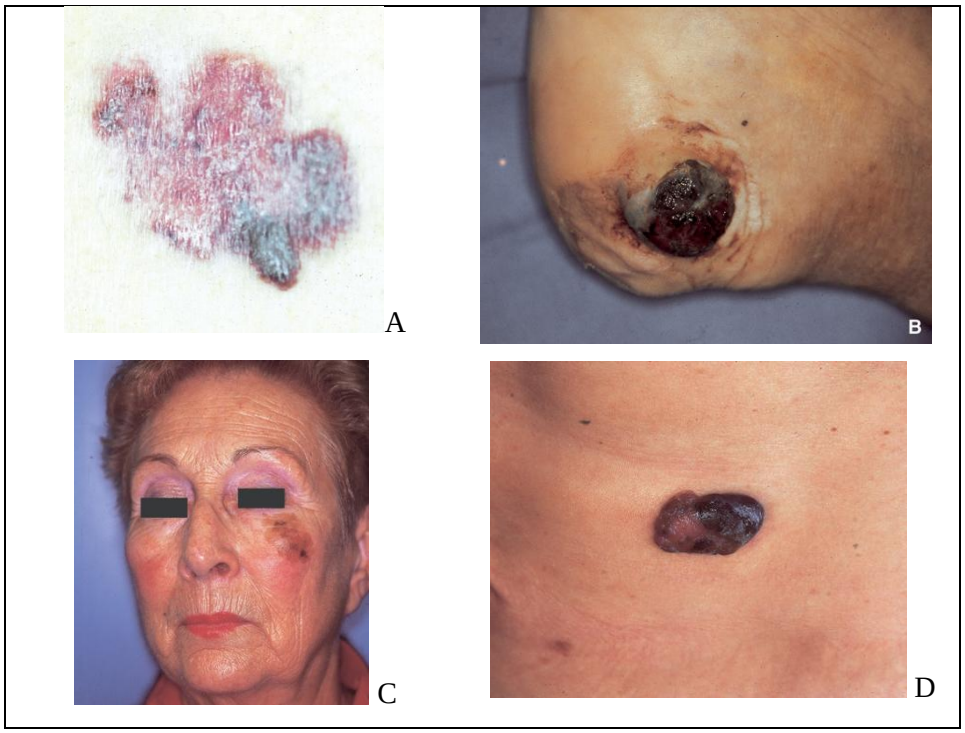


Figure 6 : Classification histopathologique des mélanomes (37)
Superficiel extensif (A), acrolentigineux (B), lentigo malin (C) et nodulaire (D)

Cette classification histopathologique permet d'identifier les différentes formes cliniques et histologiques de mélanome. Toutefois elle ne permet pas de discriminer les formes de mélanome d'évolution et de pronostic similaires.

Classification pathologique

La classification TNM selon l'AJCC / UICC (Annexe 2) permet, elle, d'identifier les lésions tumorales selon leur pronostic, permettant ainsi la comparaison des données, ainsi qu'une aide à l'adoption d'une stratégie thérapeutique.

Elle repose sur l'évaluation de trois critères principaux, au sein desquels ont été identifiés certains facteurs pronostic (40) :

- L'épaisseur de la tumeur primitive (T), tenant compte de son indice mitotique et de l'existence ou non d'une ulcération
- L'envahissement ganglionnaire (N) comprenant le nombre de ganglions atteints, la masse métastatique ganglionnaire (micro métastase diagnostiquée histologiquement ou macro métastase identifiée cliniquement) et l'existence de métastases en transit
- L'existence de métastases à distance, tenant compte de leur localisation, et du taux le LDH, qui apparait comme un facteur prédictif indépendant et hautement significatif de la survie chez les patients atteints de mélanome métastatique.

Afin de simplifier l'utilisation de cette classification, les différentes catégories peuvent être regroupées en stades anatomiques (Annexe 2Annexe 2 : Classification TNM AJCC 2009), que l'on peut définir de la façon suivante :

- Stade I: Mélanome localisé de faible épaisseur ou non ulcéré
- Stade II : Mélanome localisé de plus grande épaisseur ou avec ulcération
- Stade III : Mélanome avec métastases locorégionales ou ganglionnaires
- Stade IV : Mélanome métastatique

1.4. Dépistage, diagnostic et bilan d'extension

Dépistage

Le dépistage précoce du mélanome cutané est fondamental pour la guérison du patient. Chez les sujets à risque, celui-ci consiste en une surveillance médicale annuelle, ainsi

qu'une auto-surveillance tous les trois mois (41). Pour la population générale, il n'existe pas de système de dépistage de masse, comme il en existe pour le cancer du sein ou du col de l'utérus par exemple. En effet, la logistique de mise en place d'un tel système serait considérable, pour une rentabilité directe trop faible, vu la faible prévalence de mélanome dans la population générale (42). Seule une journée nationale de dépistage des cancers de la peau est mise en place annuellement par le syndicat national des dermatologues.

Le système de dépistage précoce du mélanome le plus réaliste est donc un auto-dépistage, suivi d'une consultation médicale en cas d'identification de lésion suspecte.

Celle-ci peut être définie selon l'algorithme ABCD, proposé pour la première fois par l'américain Robert Friedman en 1985, et complété plus récemment par le critère E (43, 44) : une lésion sera considérée comme suspecte si elle présente tous ou certains de ces critères, comme illustré par Figure 7:

- Asymétrie
- Bords irréguliers, nettement délimités par rapport à la peau environnante
- Couleur inhomogène
- Diamètre > 6mm
- Evolutivité : de la taille de la lésion, de sa couleur ou de son épaisseur.

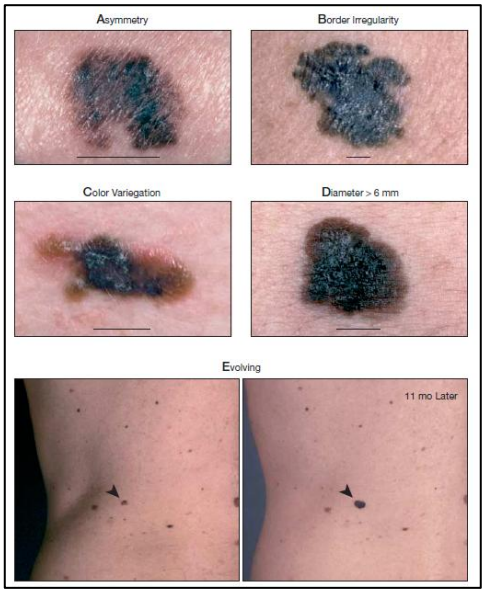


Figure 7 : Critères ABCD + E (44)

Cette démarche analytique visuelle n'a toutefois pas un bon pouvoir discriminatif. En effet, certaines tumeurs bénignes (certains naevus, verrues séborrhéiques) peuvent y répondre, et certains mélanomes non. Cependant, sa simplicité en fait une méthode de choix pour l'éducation du patient au repérage des lésions suspectes, et une aide pour les

professionnels de santé en contact régulier avec les patients (médecins généralistes, infirmiers, kinésithérapeutes) à la détection précoce des mélanomes, leur permettant d'orienter le patient vers un spécialiste. C'est d'ailleurs cette méthode qui est utilisée sur les documents d'information à destination des patients et des professionnels, édités par l'INCa (Annexe 3,Annexe 4)

D'autres méthodes sont également utilisées pour le diagnostic clinique du mélanome (41, 45):

- La 7 points check-list du groupe de Glasgow (46), dérivée de la règle ABCDE, et utilisée au Royaume Uni. Cette check-list répertorie trois critères majeurs (changement de taille, de forme et de couleur) et quatre critères mineurs (inflammation, présence d'une ulcération ou d'un saignement, changement dans la sensibilité de la lésion, et diamètre supérieur à 5mm) pour la détection de lésions mélanocytaires. Cette méthode apparaît être plus sensible et plus spécifique que la règle ABCDE, y compris chez les médecins peu expérimentés.
- La démarche cognitive visuelle, qui regroupe un processus de reconnaissance globale de l'allure de la lésion par rapport à des images stockées dans leur mémoire, et le principe du « vilain petit canard », selon lequel les naevi de chaque individu possèdent un aspect clinique homogène, faisant suspecter une lésion mélanocytaire si un naevus diffère des autres.

D'après une étude de Gachon et al, c'est sur cette approche globale cognitive plutôt que sur les démarches analytiques visuelles, que les dermatologues se basent inconsciemment, dans leur pratique courante, pour détecter les mélanomes (47).

Confirmation du diagnostic

Si l'examen clinique permet de détecter les lésions suspectes, la confirmation du diagnostic de mélanome est apportée par l'analyse histologique. Celle-ci est réalisée sur une exérèse complète de la lésion, comprenant 1 à 2 mm de marges saines (40). Dans un premier temps, l'anatomopathologiste confirmera ou non la nature mélanocytaire de la lésion, et si l'exérèse est bien complète. Ensuite, il précisera :

- Son type histologique : Mélanome à extension superficielle, mélanome de Dubreuilh, mélanome acrolentigineux, mélanome nodulaire, ou autre mélanome inclassable

- L'extension tumorale si l'exérèse n'est pas complète
- L'épaisseur de la lésion : elle est définie par l'indice de Breslow, qui représente l'épaisseur maximale de la tumeur entre le derme et la couche granuleuse de l'épiderme, mesurée en millimètres, sur une coupe histologique colorée standard. L'indice de Breslow ne concerne donc pas les mélanomes in situ, puisqu'ils n'envahissent pas le derme.
- La présence d'une ulcération
- L'indice mitotique, en nombre de mitoses par mm^3 (48)

Bilan d'extension

Si le diagnostic de mélanome est confirmé par l'analyse histologique, le bilan initial débute par un examen clinique exhaustif, comprenant un examen de l'ensemble du tégument et une palpation ganglionnaire, à la recherche d'une extension locale (envahissement ganglionnaire), ou déjà métastatique (lésion cutanée à distance, signe clinique évoquant une métastase viscérale), ou d'un second mélanome primitif (49).

Un bilan d'imagerie est ensuite réalisé en fonction de l'avancée du mélanome :

- Aucun examen radiologique n'est recommandé pour un mélanome in situ ou localisé.
- Une échographie locorégionale de la zone de drainage peut être réalisée afin de détecter l'envahissement ganglionnaire. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral peut être proposé à la recherche de métastases à distance pour les patients atteints de mélanome de stade IIC et III.
- Une échographie abdominale et une radiographie du thorax peuvent également être conseillées si un traitement adjuvant est envisagé.

L'exérèse et l'analyse du ganglion sentinelle participe à la détermination du stade TNM, et donne une indication pronostique démontrée. Toutefois, cette pratique n'a pas montré de modification en termes de survie du patient, et n'est pas recommandée de façon systématique chez les patients sans envahissement cliniquement décelable. Elle peut être proposée dans le cadre d'essais cliniques ou de protocoles d'évaluation.

1.5. Pronostic

Le mélanome cutané est classé parmi les cancers dit « de bon pronostic », c'est-à-dire ceux dont la survie à 5 ans est supérieure à 80%, comme le cancer de la prostate ou de la thyroïde par exemple.

Toutefois, la comparaison s'arrête aux données de survie tous stades confondus. En effet, si les mélanomes localisés (de stade I et II), largement majoritaires en termes de diagnostic, ont effectivement un très bon pronostic, les données en fonction du stade de la maladie classent le mélanome cutané comme un cancer « de mauvais pronostic » (ceux dont la survie relative à 5 ans est inférieure à 20%) à partir du stade III : à ce stade, la survie à 5 ans est estimée à 15% (contre 74% pour le cancer de la prostate, ou 80% pour le cancer de la thyroïde) (Figure 8), d'où l'importance d'un dépistage précoce.

Étude PETRI

Stade	Survie relative à 5 ans (%)	Répartition des diagnostics (%)
Stade I et II	88	86,2
Stade III	15	3,4
Stade IV	18	6,4
Non déterminé	nd	4,0
Tous stades	80	100

Figure 8 : Survie relative à 5 ans et répartition des diagnostics en fonction du stade de la maladie (50)

Ces données sont actuellement les seules disponibles concernant la survie relative par stade de cancers en France, mais sont toutefois à relativiser : en effet, elles sont issues d'une étude de cohorte menée par l'association PETRI (Prévention et épidémiologie des tumeurs en région Ile de France) à partir des admissions en ALD (affection longue durée) de 1994 à 1999, et ne prennent donc pas en compte les progrès thérapeutiques récents.

La classification TNM de l'AJCC donne des informations plus actuelles en termes de survie, basée sur l'analyse de plus de 37 000 patients atteints de mélanome cutané aux Etats Unis (40)(Figure 9).

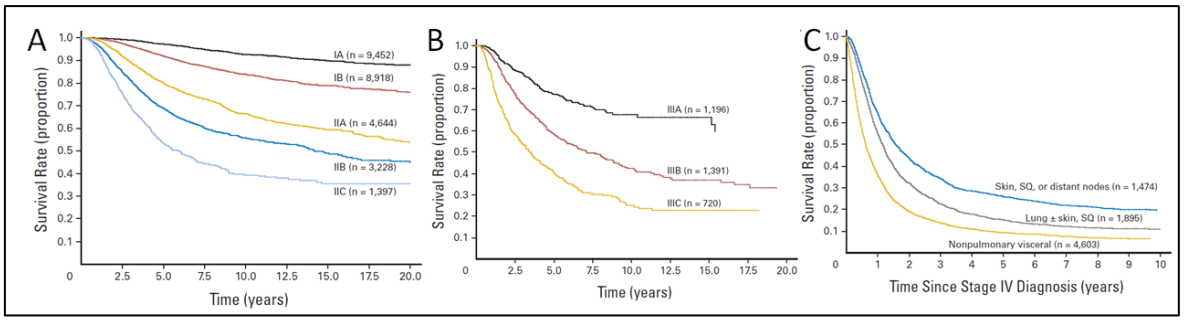


Figure 9 : Courbes de survie du mélanome cutané en fonction du stade de la maladie (40)
Pour les stades localisés le pronostic dépend surtout de l'épaisseur de la tumeur, avec une survie à 10 ans estimée à 93% pour les stades IA à 39% pour les stades IIC (A). En cas d'atteinte ganglionnaire, la survie à 5 ans est estimée à 78%, 59% et 40% pour les stades IIIA, IIIB et IIIC respectivement (B). La survie à 1 an du mélanome cutané métastatique est comprise entre 62% et 33% selon le type de métastase, et à 5 ans inférieure à 20% en cas de métastases autres que cutanées ou sous-cutanées. (C).

Si ces données sont moins alarmantes que celles issues de l'étude PETRI, notamment en ce qui concerne les mélanomes avec envahissement ganglionnaire, elles montrent tout de même le pronostic très défavorable de cette pathologie une fois le stade localisé dépassé.

1.6. Prise en charge

1.6.1. Mélanomes localisés

Chirurgie

L'exérèse chirurgicale de la tumeur primitive est le seul traitement curatif du mélanome, d'où l'importance du diagnostic à un stade localisé.

Après l'exérèse complète de la lésion en vue le l'analyse anatomo-pathologique, une reprise chirurgicale est réalisée pour tout mélanome histologiquement confirmé, dans le but d'éviter une possible dissémination de cellules tumorales dans l'environnement proche de la tumeur primitive (37).

Les recommandations concernant les marges d'exérèse, établies à partir de données pronostiques issues de la littérature, dépendent le l'épaisseur de la tumeur selon l'indice de Breslow (49), et son résumées dans le Tableau 4:

Epaisseur de la tumeur primitive selon l'indice de Breslow	Marges d'exérèse recommandées
Mélanome *in situ*	0,5 cm
0 à 1 mm	1 cm
1,01 à 2 mm	1 à 2 cm
2,01 à 4 mm	2 cm
> 4 mm	2 à 3 cm

Tableau 4 : Recommandations concernant les marges d'exérèse lors de la reprise chirurgicale

Traitement adjuvant :

A ce jour, seul l'interféron alpha (IFN-α) dispose d'une AMM en France en traitement du mélanome cutané après exérèse chirurgicale, afin de réduire le risque de récidive. Son utilisation repose sur les propriétés immuno-modulatrices et antiprolifératives de cette cytokine (51).

Au stade localisé, l'interféron alpha 2a (ROFERON®) est indiqué uniquement dans le mélanome de stade II de la classification AJCC (cf supra et Annexe 2 : Classification TNM AJCC 2009) après exérèse chirurgicale.

Deux stratégies d'utilisation de l'IFN-α ont été étudiées dans le traitement adjuvant du mélanome cutané :

- L'IFN-α à faible (3MUI) ou très faible dose (1MUI) :
  Cette stratégie n'a pas montré d'amélioration de la survie globale, quel que soit le stade du mélanome. De plus, aucune amélioration de la survie sans récidive n'a été observée chez des patients atteints de mélanome avec envahissement ganglionnaire (52-54). Une augmentation de la survie sans récidive a toutefois été démontrée chez des patients atteints de mélanome cutané sans envahissement ganglionnaire détectable, après 18 mois de traitement adjuvant par 3MUI d'IFN-α trois fois par semaine (55).
- L'IFN-α à haute dose (20MUI/m²/jour en traitement d'induction puis 10MUI/m²/j en traitement de maintenance) :
  Il a également été démontré une augmentation de la survie sans récidive, mais pas de la survie générale, chez des patients atteints de mélanome cutané de stade IIB et III (56)

Ce profil d'efficacité, est évidemment à mettre en balance avec la tolérance du produit. L'utilisation de l'IFN-α expose le patient à des toxicités aigues:
Un syndrome pseudogrippal survient généralement 6 à 8h après les premières injections, avec fatigue, fièvre, frissons, perte d'appétit, myalgies, céphalées, arthralgies et sueurs, syndrome qui peut généralement être atténué par la prise de paracétamol, des céphalées, myalgies et nausées.
Les effets indésirables plus tardifs peuvent être une altération de l'état général allant de l'asthénie chronique à la dépression, et ont été responsables de l'arrêt du traitement chez 10 à 15% des patients traités, des effets indésirables cardiovasculaires (arythmies dont bloc auriculo-ventriculaires, palpitations, cyanose), et une toxicité hématologique (leucopénie et thrombopénie, réversibles à l'arrêt du traitement).

De plus, le traitement par INF-α induit fréquemment l'apparition d'auto-anticorps: bien que le plus souvent sans symptôme clinique, elle impose une surveillance des symptômes évocateurs de troubles auto-immuns, ainsi que le dosage des auto-anticorps et de la TSH (57-59).

L'efficacité absente ou controversée de ce traitement en termes de survie globale, et le risque important en termes d'effets indésirables, font que les recommandations françaises et internationales considèrent le traitement par interféron alpha 2a à faible dose comme une option, et uniquement pour les patients atteints de mélanome cutané d'épaisseur supérieure à 1,5mm sans envahissement ganglionnaire (49, 60). Aucun traitement adjuvant n'est recommandé chez des patients dont l'indice de Breslow est inférieur à 1,5mm sans envahissement ganglionnaire clinique.

1.6.2. Mélanomes avec envahissement locorégional

Chirurgie

En plus de l'exérèse de la lésion primitive, le curage ganglionnaire est le traitement de référence quand un envahissement a été mis en évidence, soit à l'examen clinique, soit par l'analyse du ganglion sentinelle. Cette intervention peut également être réalisée lors de la découverte d'une atteinte ganglionnaire pendant le suivi du patient, des mois ou des années après l'exérèse de la lésion primitive (24).

Traitement adjuvant

Comme décrit plus haut, seul l'interféron alpha est actuellement disponible en traitement adjuvant du mélanome cutané. Au stade d'envahissement locorégional, la seule stratégie thérapeutique validée est l'utilisation d'IFN-α 2b (INTRONA®) à haute dose, à raison de 20MUI/m² en IV 5 jours sur 7 pendant 4 semaines, puis 10MUI/m² 3 fois par semaine en sous-cutané pendant 48 semaines. Encore une fois, ce traitement doit être considéré comme une option, considérant la toxicité de ce produit et son impact sur la qualité de vie des patients (49).

Chimiothérapie

Elle peut être proposée pour la prise en charge de mélanome avec atteinte cutanée ou ganglionnaire non résécable (24). Les différentes stratégies thérapeutiques existantes seront présentées par la suite, dans la prise en charge du mélanome métastatique. Les recommandations ne sont toutefois pas en faveur de ce type de traitement vu la faible efficacité des produits actuellement disponibles (49), et ce type de patient doit plutôt être orientés vers des essais thérapeutiques.

Radiothérapie externe

La radiothérapie est peu utilisée dans le traitement du mélanome. Elle peut éventuellement être proposée en traitement adjuvant après discussion en RCP.

1.6.3. Mélanomes avancés ou métastatiques

Chirurgie

Au stade métastatique, la chirurgie peut être proposée pour l'exérèse des métastases et doit être systématiquement discutée en RCP.

Radiothérapie externe

De même que pour la chirurgie, une radiothérapie palliative peut être discutée en RCP, notamment pour la prise en charge des métastases osseuses ou cérébrales.

Chimiothérapie

- *Dacarbazine (DETICENE®)*

Décrite pour la première fois dans les années 1970, la dacarbazine (ou DTIC) est un agent antinéoplasique cytostatique appartenant au groupe des alkylants. Pro-drogue, elle donne naissance, après N-déméthylation par les microsomes hépatiques, au diazométhane, agent alkylant actif qui inhibe la réplication et la transcription par formation d'adduits à l'ADN (61).

Son activité est cependant très modérée, avec des taux de réponse de l'ordre de 7 à 12% comprenant de très rares réponses complètes, et une survie globale médiane comprise entre 5,6 et 7,8 mois après le début du traitement (62-64).

En ce qui concerne son profil de tolérance, la dacarbazine est semblable aux autres agents alkylants, avec principalement une toxicité hématologique (leucopénie, thrombopénie et anémie). Il s'agit d'une chimiothérapie fortement émétisante (nausées et vomissement sévères immédiats pouvant durer jusqu'à 12h), et modérément alopéciante. Les autres effets indésirables comprennent notamment la photosensibilisation, des paresthésies, ou de rares syndromes pseudogrippaux. (61).

Depuis la mise sur le marché de la dacarbazine en 1975, plus de 30 essais randomisés ont été menés l'associant avec d'autres chimiothérapies (carmustine, cisplatine, vindesine, paclitaxel…), des associations de chimiothérapies, une hormonothérapie (tamoxifène) ou des cytokines (IFN, IL-2). Cependant, malgré une augmentation du taux de réponse (mais également des toxicités) par certaines de ces stratégies thérapeutiques, aucune d'entre elles n'a réussi à démonter d'impact sur la survie globale par rapport à une monothérapie de dacarbazine (65)

Cette molécule est donc restée pendant plus de 40 ans une des seules molécules autorisées, et le traitement de référence dans la prise en charge du mélanome cutané métastatique.

- *Fotémustine (MUPHORAN®)*

Autre agent alkylant, de la famille des nitroso-urées, la fotémustine possède également une AMM en France et dans certains pays européens dans la prise en charge du mélanome cutané métastatique, et notamment en cas de métastases cérébrales. En effet, bien que cette molécule ait un effet sur la survie globale similaire à la dacarbazine, une étude de phase III a démontré une augmentation du meilleur taux de réponse, en particulier au niveau

cérébral, ainsi que du délai d'apparition de métastases cérébrales, avec malgré tout une toxicité hématologique plus importante (63).

Autres options thérapeutiques

Selon les situations, d'autres traitements peuvent également être proposés après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire : comme l'immunothérapie par interféron, la chimiothérapie par perfusion sur membre isolé, la radiothérapie stéréotaxique intra et extra crânienne, la destruction des métastases par radiofréquence ou la cryochirurgie des métastases hépatiques (24).

STADE UICC/TNM	CHIRURGIE	CURAGE GANGLION-NAIRE	IMMUNO-THÉRAPIE	CHIMIO-THÉRAPIE	RADIO-THÉRAPIE
Stade I	☒				
Stade II	☒		○		
Stade III*	☒	☒	○		○
Stade IV	○	○	○	○	○

☒ : modalité thérapeutique de référence, systématique (sauf si contre-indication).
○ : modalité thérapeutique pouvant être discutée selon les situations.
* : le stade III inopérable rejoint le stade IV.

Figure 10 : Stratégies thérapeutiques en fonction du stade du mélanome (24)

Remarque : à l'heure où ce travail est rédigé, trois nouveaux médicaments ont obtenu une AMM en Europe et aux Etats-Unis pour la prise en charge du mélanome cutané métastatique : l'ipilimumab, le vémurafénib et le dabrafénib. Ces molécules seront décrites dans le second chapitre de cette partie, avec les autres produits récemment développés et en cours d'évaluation.

Conclusion :

Si l'incidence du mélanome cutané est en augmentation continue depuis 50 ans, la mortalité augmente désormais moins que l'incidence, sans doute grâce aux efforts mis en place en termes d'information et de dépistage. En effet, la très grande majorité des patients est dépistée alors que la maladie est encore au stade localisé, permettant un traitement par exérèse chirurgicale, seul traitement réellement curatif du cancer.

Cependant, les 10 à 15% de patients restants doivent faire face à une maladie particulièrement agressive, au pronostic très défavorable. A l'heure actuelle, les options de traitement sont assez faibles et peu convaincantes à la fois en termes d'efficacité et de tolérance. Il existe donc un réel besoin thérapeutique dans la prise en charge du mélanome cutané au stade avancé.

2. L'organisation de la recherche

Pour répondre à ce besoin thérapeutique, les cliniciens chercheurs n'ont cessé de tenter d'améliorer les stratégies thérapeutiques existantes, et de nouveaux traitements ont été développés ces 15 dernières années.

En effet, si la chimiothérapie antinéoplasique comme on la connait aujourd'hui, apparue dans les années 40 (66), possède une action ubiquitaire par la destruction de toutes les cellules à division rapide, les progrès de la science, notamment en biologie moléculaire, immunologie ou génétique, ont permis une meilleure compréhension du processus tumoral et des mécanismes d'échappement tumoraux, amenant à la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques et au développement de traitements plus spécifiques.

Comme nous l'avons vu dans la première partie de ce travail, toute nouvelle thérapeutique doit faire l'objet d'une évaluation sur l'être humain pour pouvoir obtenir l'autorisation de mise sur le marché, évaluation d'une durée estimée de 6 ans durée à laquelle s'ajoute la préparation et l'évaluation du dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (67). Dans des situations thérapeutiques réfractaires à tout traitement disponible, comme c'est très souvent le cas pour le mélanome cutané avancé ou métastatique, la participation à un essai clinique permet un accès précoce à ces traitements innovants, et fait d'ailleurs partie des recommandations thérapeutiques des sociétés savantes : la HAS en partenariat avec l'INCa, rappelle que les patients doivent être informés de toutes les options thérapeutiques disponibles, y compris l'intérêt de participer à un essai clinique (24). L'ESMO (European Society for Medical Oncology, organisation professionnelle européenne spécialisée en oncologie médicale), ou le NCCN (National Comprehensive Cancer Network, groupement de centres de cancérologie américains), recommandent dans la mesure du possible la participation à un essai clinique en premier choix chez des patients atteints de mélanome cutané métastatique ou en adjuvant pour les mélanomes cutanés de stade III à haut risque de récidive après exérèse chirurgicale (68, 69).

Après une présentation des nouvelles stratégies thérapeutiques et traitements en développement ces dernières années, nous reviendrons dans ce chapitre sur les essais cliniques menés dans cette pathologie, en s'attachant, le sujet étant assez vaste, au cas de la France.

2.1. Les produits récemment développés /en développement

2.1.1. Thérapies ciblées

2.1.1.1. Voie des MAP Kinases

Si de nombreuses voies de signalisation cellulaire peuvent être impliquées dans la mélanomagenèse dans la prolifération, la différenciation ou la migration des mélanocytes, la voie des MAP Kinases (Mitogen Activated Protein Kinase) est la voie de signalisation la plus fréquemment activée, retrouvée dans plus de 80% des mélanomes (70).

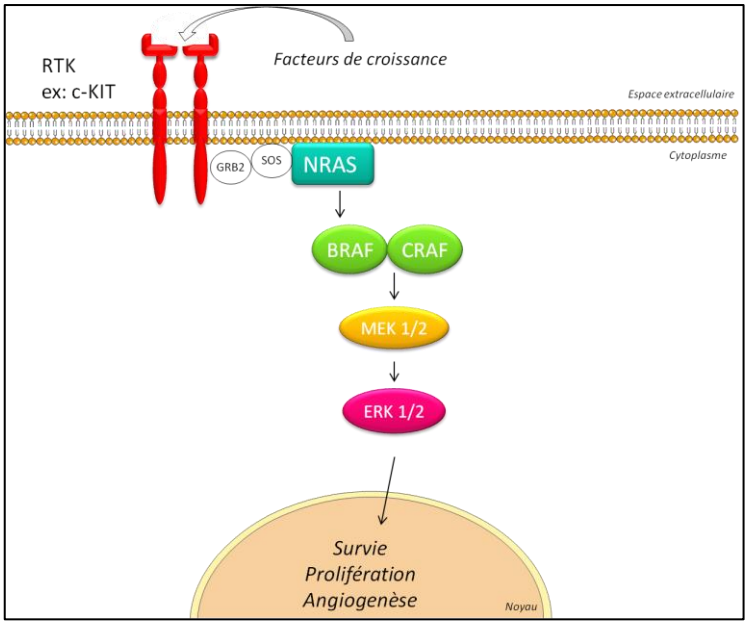


Figure 11 : Schématisation de la voie de signalisation des MAPK
La fixation de facteurs de croissance sur le récepteur tyrosine kinase (RTK) comme c-KIT provoque l'activation de la protéine NRAS, puis de BRAF, entrainant, via une cascade de phosphorylation, l'activation des protéines MEK puis ERK. Après translocation dans le noyau cellulaire, ERK active des facteurs de transcription, aboutissant à la régulation de la de la survie, prolifération, et différentiation cellulaire, ainsi qu'à l'angiogenèse (71).
Dans les cellules tumorales, des mutations somatiques de ces protéines, notamment de NRAS et BRAF, entrainent une activation constitutive de cette voie de signalisation.

Cette voie de signalisation constitue la plus grande source de cibles thérapeutiques étudiées dans la prise en charge du mélanome cutané avancé.

NRAS

Des mutations oncogéniques de NRAS sont retrouvées dans environ 15 à 20% des mélanomes (72, 73), et cette protéine a, à ce titre, été étudiée comme cible thérapeutique potentielle. Ainsi, plusieurs molécules ont été développées, (tipifarnib, lonafarnib), mais ce développement a été arrêté précocement par manque de réponse clinique (74).

A ce jour, aucune molécule n'a pu inhiber sélectivement la voie des MAP Kinases par une inhibition de NRAS.

BRAF

Les mutations de la BRAF kinase, découvertes en 2002, sont les mutations les plus fréquentes dans le mélanome cutané, retrouvées dans 50 à 60% des cas (73, 75). La mutation la plus fréquente, sur le gène codant pour la protéine BRAF situé sur le chromosome 7q, résulte en la substitution, en position 600 de la protéine (domaine d'activation de la kinase), de la valine (V600) par un acide glutamique (E) ou une lysine (K), donnant à la protéine une activité perpétuelle et 500 fois supérieure à la forme sauvage (71). La protéine BRAF représente donc une cible thérapeutique particulièrement intéressante, pour laquelle de nombreux inhibiteurs ont été développés ces dernières années.

- *Inhibiteurs de kinases non sélectifs :*

Différents inhibiteurs non sélectifs des RAF kinases (et de certains récepteurs Tyrosine Kinase) ont été étudiés dans la prise en charge du mélanome avancé ou métastatique.

Le sorafénib est un inhibiteur multikinase (CRAF, BRAF, c-KIT, FLT-3 VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-ß) aux propriétés antiprolifératives et antiangiogéniques autorisé en France depuis 2006 pour la prise en charge du carcinome hépatocellulaire et du carcinome rénal avancé (76). De part son activité sur la BRAF kinase, le sorafénib a été évalué dans la prise en charge du mélanome cutané avancé. Les résultats de phase I ayant montré une activité de cette molécule dans le mélanome avancé, le développement clinique du sorafénib dans cette pathologie a été poursuivi en monothérapie et en association (avec la dacarbazine, le temozolomide, ou le carboplatine et paclitaxel), mais a été stoppé respectivement en phase II et III, faute de bénéfice clinique significativement démontré (77).

- *Inhibiteurs sélectifs de la BRAF kinase*

Plus récemment ont été développées des thérapies ciblant spécifiquement la BRAF kinase. C'est le cas notamment du vémurafénib, puissant inhibiteur de BRAF porteur de la mutation V600E. Cette molécule, formulée pour être disponible par voir orale, a montré des résultats cliniques impressionnants lors de l'essai de phase I dans la cohorte d'extension (la posologie optimale ayant été évaluée à 960mg deux fois par jour dans la cohorte d'escalade de dose) : taux de réponse de l'ordre de 80% chez des patients atteints de mélanome cutané métastatique porteurs de la mutation V600E, réponses observées à tous les sites métastatiques, y compris les métastases osseuses, hépatiques et pulmonaires, et une survie sans progression supérieure à 7 mois (78).

L'efficacité et la tolérance de cette molécule ont ensuite été confirmées en phase II, avec un taux de réponse évalué par un comité indépendant (critère de jugement principal) à 53% (6% de réponses complètes) et de durée médiane de 6,7 mois, une survie sans progression médiane de 6,8 mois et une survie médiane de 15,9 mois (79).

Le profil de tolérance, très différent de celui des produits de chimiothérapie classique, comprend des arthralgies, une asthénie, et des effets indésirables cutanés de type kératoacanthome (tumeur épithéliale bénigne) et carcinome basocellulaire, apparaissant chez 26% des patients traités, et traités par résection chirurgicale). Les autres évènements indésirables les plus fréquents comprennent des rashs cutanés, des réactions de photosensibilité et une alopécie.

Enfin, les résultats de l'essai de phase III comparant le vémurafénib à la dacarbazine en première ligne métastatique ont conduit à la mise à disposition de cette molécule en France en ATU en 2011, puis à son AMM en 2012, avec des différences significativement importantes dans les deux bras de traitement (Tableau 5) :

	Bras vémurafénib	Bras dacarbazine	Hazard Ratio
Taux de réponse	48%	5%	NA
Survie sans progression médiane	5,3 mois	1,6 mois	0,26 (p<0,001)
Survie globale à 6 mois	84%	64%	0,37 (p<0,001)
Survie médiane	13,2 mois	9,9 mois	NA

Tableau 5 : Résultats de l'étude de phase III comparant le vémurafénib à la dacarbazine en première ligne de traitement chez des patients atteints de mélanome cutané métastatique, d'après Chapman et al (80)

Les évènements indésirables les plus fréquents comprenaient arthralgies, asthénie, alopécie, photosensiblité, nausées, diarrhées, prurit et hyperkératose, et ont nécessité une modification de posologie dans 38% des cas. Des cas de carcinomes épidermoïdes ont également été fréquemment reportés, et traités par exérèse locale.

D'autres inhibiteurs de la BRAF kinases sont actuellement en développement, et un d'entre eux, le dabrafénib, a également obtenu l'AMM en août 2013 : celui-ci a montré des résultats aussi impressionnants que le vémurafénib avec, dans un essai de phase III le comparant à la dacarbazine en première ligne métastatique chez des patients porteurs de la mutation V600E, des taux de réponse de 50% (versus 6% pour la dacarbazine), et une survie sans progression médiane de 5,1 mois (versus 2,7 mois avec la dacarbazine, HR 0,30, $p<0{\cdot}0001$). Le profil de tolérance semble relativement similaire entre ces deux molécules, à l'exception de certaines toxicités spécifiques : cette nouvelle molécule induit en effet chez plus de 15% des patients traités une pyrexie, nécessitant une surveillance particulière, qui n'a pas été rapportée avec le vémurafénib. A l'inverse, celui-ci induit une photosensibilité (très fréquente), absente avec le dabrafénib. Enfin, la fréquence de certains évènements indésirables parait parfois différente du vémurafénib, et si aucun essai n'a pour le moment comparé ces deux médicaments, des comparaisons indirectes semblent par exemple montrer une diminution de la fréquence des lésions cutanées épithéliales avec cette nouvelle molécule. (81, 82).

Ces résultats en termes d'efficacité sont toutefois à nuancer : en effet, bien que les taux de réponse soient élevés avec cette classe thérapeutique, la progression reste toutefois assez rapide, due à l'apparition de résistance.

Sur la Figure 12, on peut observer l'évolution de la maladie d'un patient de 38 ans réfractaire à plusieurs schémas thérapeutiques avec progression de la maladie comprenant de multiples métastases sous cutanées (A), traité par vémurafénib dans le cadre d'un essai clinique. Après 15 semaines de traitement, la régression des nodules tumoraux sous-cutanés était presque complète (B), malheureusement il a développé une résistance à la 16ème semaine, impliquant la réapparition de la plupart des lésions précédentes à 23 semaines (C) et est finalement décédé quelques semaines plus tard (83).

Figure 12 : Apparition d'une résistance chez un patient traité par vémurafénib (83)

Ces phénomènes de résistance sont actuellement activement investigués, et impliqueraient la réactivation de la voie de signalisation des MAP Kinases par des mutations secondaires de NRAS et MEK, ainsi que la suractivation de voies de signalisation parallèles, notamment la voie PI3-K /AKT (83-85). Ces mécanismes de résistance sont schématisés synthétiquement par un entourage en noir dans la Figure 13.

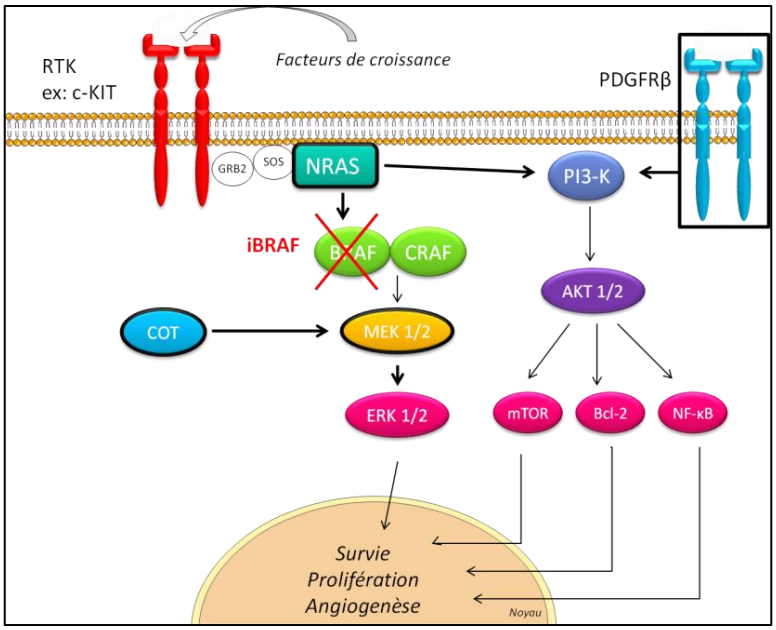


Figure 13 : Mécanismes moléculaires impliqués dans la résistance aux inhibiteurs de la BRAF kinase

MEK

La protéine kinase MEK représente une autre cible thérapeutique appartenant à la voie de signalisation des MAP Kinases, en aval de la BRAF kinase. Comme décrit précédemment, une mutation de cette protéine semble en partie responsable de l'apparition de résistance au traitement par inhibiteur de BRAF kinase, il s'agit donc d'une cible thérapeutique particulièrement intéressante. Plusieurs molécules ciblant cette protéine sont actuellement en développement, parmi lesquelles nous pouvons citer le tramétinib, inhibiteur sélectif allostérique de MEK1 et MEK2. ayant montré des résultats prometteurs en phase I avec des taux de réponse de l'ordre de 30%, et une survie sans progression de 5,7 mois chez des patients BRAF mutés, et un profil de tolérance assez semblable aux BRAF inhibiteurs, malgré une toxicité oculaire de classe, et l'absence de développement de lésions cutanées secondaires (86, 87). Si cette molécule est actuellement à l'essai en monothérapie en phase II et III, elle est également évaluée en association avec un BRAF inhibiteur, avec l'espoir d'un allongement de la durée de traitement sans apparition de résistance.

c-KIT

c-KIT est le récepteur, de type tyrosine kinase, du facteur de croissance des mastocytes (Stem Cell Factor) présent donc à la surface de ces cellules, mais également des mélanocytes. Des mutations ou amplifications de ce récepteur ayant été retrouvées dans 28% des mélanomes cutanés, il a été étudié comme cible thérapeutique. Ainsi, plusieurs essais de phase II ont évalué l'efficacité de l'imatinib (GLIVEC®), inhibiteur de la protéine kinase BCR-ABL, ainsi que des récepteurs c-KIT, DDR, CSF-1R et PDGFR, dans le traitement du mélanome métastatique c-KIT muté, et ont montré des résultats cliniques très encourageants, à confirmer en phase III (74).

D'autres essais sont également en cours, ciblant ce récepteur c-KIT, parmi lesquels on peut citer un essai de phase III randomisé comparant un autre inhibiteur de tyrosine kinase, le nilotinib, à la dacarbazine.

Bien que n'ayant pas encore les résultats de grands essais randomisés de phase III, ces premiers résultats confirment la possibilité de cibler les récepteurs c-KIT dans le traitement du mélanome cutané métastatique.

2.1.1.2. Voie PI3K / AKT

La voie de signalisation est une voie parallèle à celle des MAP Kinases, ayant le même point de départ : l'activation par NRAS (Figure 14).

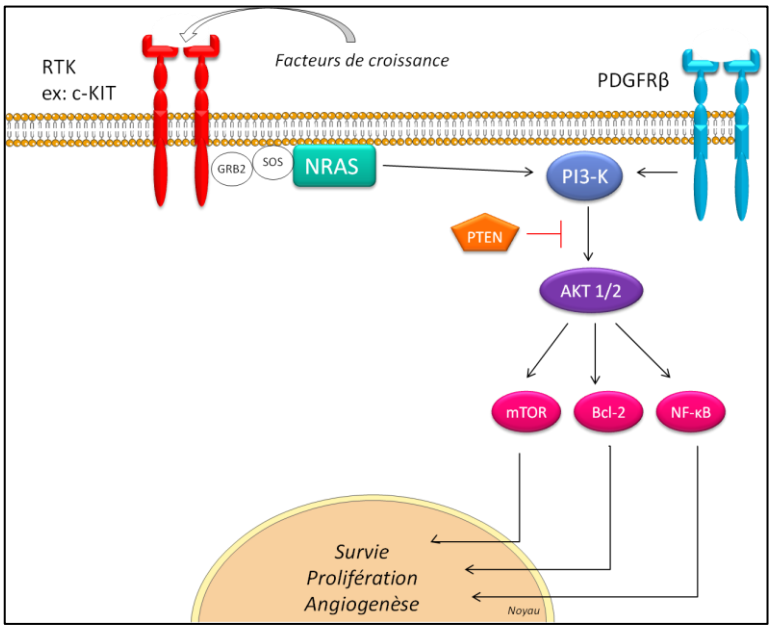


Figure 14 : Schématisation de la voie de signalisation PI3K / AKT
Activé par NRAS, PI3K (Phosphatidylinositol-3-Kinase) entraine la phosphorylation, via des seconds messagers, de la sérine/thréonine kinase AKT. Celle-ci peut activer différentes cibles, incluant mTOR, Bcl2 et NF-κB, ayant pour finalité la survie et prolifération cellulaire. Cette voie de signalisation est régulée négativement par PTEN, qui empêche la phosphorylation d'AKT, entrainant ainsi l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose (74).

Il a été démontré des altérations de la voie PI3K / AKT dans environ 60% des mélanomes, altérations concernant les différentes protéines de cette cascade : perte de PTEN ou activation de AKT. Des études précliniques et cliniques sont actuellement en cours pour évaluer l'efficacité de thérapies ciblant PI3K, AKT ou mTOR, seules ou en association, dans le traitement du mélanome avancé (74).

2.1.2. Immunothérapie

Une autre approche dans le traitement des cancers, et dans notre cas du mélanome, consiste à cibler le système immunitaire afin qu'il puisse lutter efficacement contre les tumeurs, ceci à travers l'activation des lymphocytes T cytotoxiques (LTC) par la présentation d'antigènes tumoraux (vaccination thérapeutique antitumorale), ou par blocage spécifique de mécanismes de freinage de la réponse immunitaire (anti-CTLA4, anti-PD-1).

2.1.2.1. Immunothérapie adoptive

L'immunothérapie adoptive a pour principe d'injecter au patient des effecteurs de la réponse immunitaire : des lymphocytes T ayant infiltré la tumeur prélevés chez le donneur, puis activés in vitro avant d'être réinjectés au patient (88). Cette stratégie a montré des résultats cliniques intéressants, d'autant plus après un prétraitement par chimiothérapie, permettant d'induire une lymphodéplétion, allant jusqu'à un taux de réponse de 50%. Toutefois, cette approche, très complexe du point de vue technique et logistique, n'a pour le moment été évaluée qu'au cours de phases précoces, et parait difficilement applicable à large échelle.

2.1.2.2. Vaccination antitumorale

Le principe de la vaccination antitumorale est d'utiliser des antigènes du mélanome pour induire une réponse immunitaire spécifiquement antitumorale. Ces antigènes peuvent être des antigènes de différenciation mélanocytaire (on peut citer la tyrosinase ou le gp100 par exemple), exprimés pas les mélanocytes et dans le mélanome, des antigènes spécifiques de la tumeur, parmi lesquels on peut citer ceux de la famille MAGE (1 à 3), BAGE, ou NY-ESO-1, ou des antigènes surexprimés dans les cellules cancéreuses, tels que EPHA3 ou PRAME (89).

Différentes stratégies vaccinales ont été évaluées, par injection de peptides antigéniques ou de cellules dendritiques présentant les antigènes du mélanome notamment. Toutefois, malgré un rationnel fort en faveur de cette stratégie d'immunothérapie spécifique (observation de phénomène de régression tumorale spontanée avec infiltrat inflammatoire lymphocytaire, augmentation de la fréquence de vitiligo – dépigmentation résultant de la destruction auto-immune des mélanocytes) chez les patients atteints de mélanome, et associé à un meilleur pronostic (90)), la vaccination thérapeutique en traitement du mélanome métastatique n'a jusqu'à présent pas fait preuve de son efficacité, montrant des taux de réponse extrêmement faibles dans plus de 40 essais (88). Du fait de son délai et de sa durée d'action, la vaccination antitumorale est aujourd'hui évaluée dans le traitement adjuvant des mélanomes réséqués à haut risque de récidive.

2.1.2.3. *Check points immunologiques*

Dans un contexte physiologique, le système immunitaire est capable de reconnaître et détruire les cellules tumorales. Toutefois, il existe un phénomène de tolérance permettant aux tumeurs de se développer.

Une nouvelle stratégie d'immunothérapie anticancéreuse consiste à cibler les voies inhibitrices de la réponse immunitaire qui, dans des conditions normales, permettent le maintien de la tolérance du soi, mais peuvent être dérégulées par les cellules tumorales : ces voies inhibitrices passent par des check points immunologiques, et régulent négativement l'activation des lymphocytes T, limitant ainsi la réponse immunitaire contre la tumeur (91).

Anti-CTLA-4

Un des premiers check points étudié a été le récepteur CTLA-4 (*Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen*), dont le rôle dans l'activation lymphocytaire est présenté sur la Figure 15.

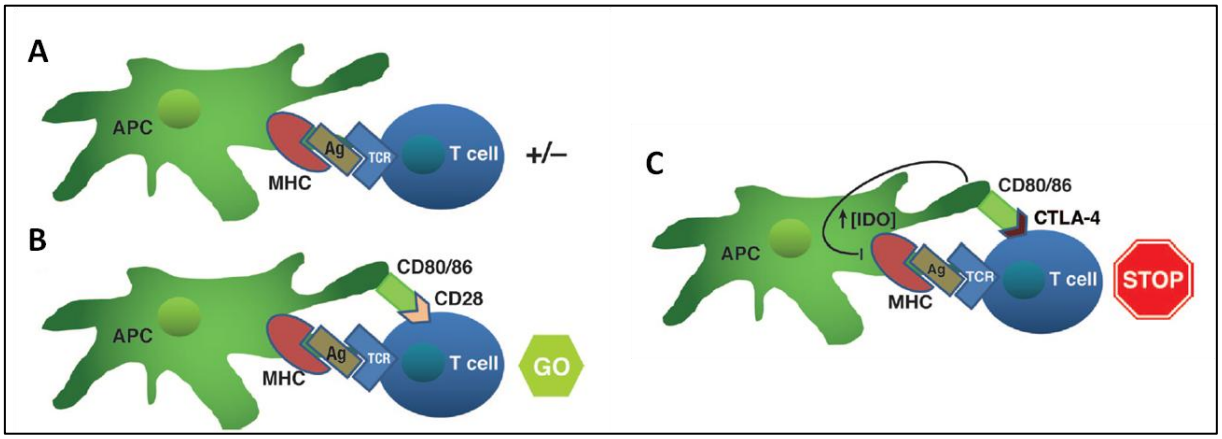


Figure 15 : Activation des lymphocytes T cytotoxiques suite à la présentation d'antigène tumoral, d'après Robert C. et al, (92)

Les antigènes (Ag) produits par les cellules tumorales sont reconnus par les cellules présentatrices d'antigène (APC) et présentés via le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (MHC) au LTC. La fixation de l'antigène sur son récepteur (TCR) entraine alors son activation (A).

Toutefois, c'est la co-stimulation par l'interaction de B7 (CD80/86 à la surface des APC) avec le récepteur CD28 du Lymphocyte T qui induit sa prolifération, son métabolisme et la sécrétion de cytokines (B), afin de détruire les cellules tumorales

Le récepteur CTLA-4 est un homologue de CD28, possédant une plus grande affinité pour B7. La fixation de B7 avec le récepteur CTLA-4 entraîne la régulation négative de l'activation des LTC, freinant ainsi la réponse immunitaire (C).

Les connaissances actuelles sur ces mécanismes immunologiques ont permis le développement de traitements ciblant ce récepteur CTLA-4, notamment deux anticorps entièrement humains anti-CTLA-4 : le tremelimumab et l'ipilimumab.

Si le développement du tremelimumab, après des résultats encourageants, s'est arrêté pour futilité en phase III, l'ipilimumab a lui connu un développement spectaculaire :

Les différentes études de phases précoces ont montré des taux de réponse compris entre 3 et 22%, et une survie médiane entre 8,6 et 15,1 mois à différentes posologies, avec l'ipilimumab seul ou en association avec un vaccin thérapeutique (gp100), la dacarbazine ou du budésonide (92).

L'efficacité de ce produit a ensuite été confirmée en phase III, notamment dans un essai à visée d'enregistrement comparant l'ipilimumab à la posologie de 3mg/kg administré toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, associé ou non à un vaccin thérapeutique (gp100), au vaccin thérapeutique seul, en traitement deuxième ligne du mélanome métastatique.
L'analyse a montré un taux de réponse assez faible de 10,9%, et environ 30% en incluant également les patients dont la maladie est restée stable. Ces réponses étaient cependant très longues, 60% des patients répondeurs à l'ipilimumab seul l'étant toujours 2 ans après le début du traitement. Les résultats ont surtout démontré une augmentation de la survie globale (objectif principal) dans les deux groupes traités avec l'ipilimumab comparé au groupe traité par le gp100 seul (survie médiane de 10 et 10,1mois versus 6,4) et des taux de survie de 45,6% et 23,5% à 1 et 2 ans respectivement (versus 25,3% et 13,7% respectivement dans le groupe gp100 seul) (93): c'était la première étude à démontrer une augmentation de survie avec un médicament expérimental dans le traitement du mélanome métastatique !

Les toxicités associées à l'utilisation de ce produit sont toutefois importantes, et liées à son mécanisme d'action sur le système immunitaire : on parle d'évènements d'origine immunologique (ou *immune related events*) avec notamment l'apparition de rashs cutanés accompagnés de prurit et de diarrhées et colites similaires à la maladie de Crohn pouvant être sévères. Les autres évènements indésirables les plus fréquents comprennent des nausées et vomissements, une asthénie, une diminution de l'appétit et des douleurs abdominales. Ces toxicités sont toutefois moins sévères que celles induites par de l'interféron, et généralement bien gérées par corticothérapie.

Les résultats sans précédents en termes d'efficacité de ce produit en traitement du mélanome métastatique ont largement fait pencher la balance bénéfice/risque en faveur de l'ipilimumab, conduisant à son autorisation de mise sur le marché américain et européen en 2011.

Anti-PD1

Un autre check point étudié est la voie PD-1 / PDL-1 (Programmed cell Death Protein 1 et son ligand) : comme le récepteur CTLA-4, le récepteur PD-1 est présent à la surface des lymphocytes T, et exerce une action d'immunosuppression, mais cette voie est plutôt impliquée – en situation physiologique – dans les tissus périphériques : elle limite ainsi l'impact des réactions immunitaires contre un agent pathogène dans les tissus sains (94). Or il a été démontré que les cellules tumorales peuvent détourner ce mécanisme d'immunorésistance pour échapper à la réponse immunitaire, et l'inhibition de cette voie est actuellement étudiée dans le traitement de certains cancers, dont le mélanome cutané :

Différents produits sont actuellement à l'étude, ciblant le récepteur PD-1 ou son ligand. Parmi eux, on peut notamment citer le nivolumab et le lambrolizumab, deux anticorps respectivement humain et humanisé, dirigés contre le récepteur PD-1, qui ont montré des résultats significatifs en termes d'efficacité lors des études de phases précoces : 28% de réponses objectives avec le nivolumab, et de 38% à 52% avec le lambrolizumab en fonction de la dose administrée. De plus, pour la majorité des patients traités dans le cadre de ces essais, cette réponse était durable (supérieure à 1 an), et le traitement généralement bien toléré, malgré, comme pour les anti CTLA-4, des évènements indésirables d'origine immunologique (95, 96).

Ces produits sont actuellement à l'étude en phase III, et d'autres essais cliniques sont menés en association avec des anti CTLA-4.

2.2. L'inclusion dans les essais

2.2.1. Méthodologie

Afin d'identifier les essais cliniques portant sur le mélanome cutané menés en France, une recherche a été menée sur le répertoire public des essais cliniques de médicaments, élaboré par l'ANSM :

Cette base de données nationale, mise en place en 2009, regroupe l'ensemble des essais cliniques menés en France portant sur un médicament, ou sur une thérapie cellulaire ou génique, conformément aux articles L. 1121-15 et R 1121-17 du Code de la santé publique. L'inscription d'un essai dans ce répertoire est impérative, sauf en cas de refus motivé du promoteur, et celle-ci se fait par le biais des informations fournies lors de la demande d'autorisation d'essai clinique à l'Agence, notamment sous la formed'une fiche intitulée « répertoire public des essais autorisés – informations sur l'essai » jointe au dossier de demande.

La recherche a comporté les champs suivants :

- Maladie / organe / condition : Mélanome cutané
- Domaine d'étude / type d'essai / Intervention : Interventionnel, thérapeutique

Une fois la recherche effectuée, les informations concernant les essais recueillies étaient :

- La stratégie thérapeutique et le produit à l'étude (En fonction des résultats obtenus, une recherche complémentaire sur la base de données de publications scientifiques Medline® a parfois été nécessaire pour identifier le produit ou la stratégie thérapeutique)
- La situation du traitement par rapport à la maladie : avancée / métastatique ou réséquée
- La phase de développement clinique
- La répartition des centres : étude menée en France uniquement ou internationale
- Le pourcentage de centres français en cas d'étude internationale
- Si disponible, le nombre de patients inclus au total, et le nombre de patients inclus en France
- Enfin, les informations relatives à l'état actuel de l'étude (en recrutement, en cours ou terminée), au type de promoteur (institutionnel ou industriel) et l'identification de l'essai dans la base de données.

2.2.2. Résultats

Cette recherche ayant pour objectif d'identifier les essais menés en France, il était initialement prévu de n'utiliser que le répertoire public des essais cliniques autorisés de l'ANSM, puisque chaque étude autorisée doit y être inscrite. Cependant, la recherche n'a permis d'identifier que 18 essais, et il est apparu, en effectuant la même requête sur d'autres bases de données, que ce répertoire n'était malheureusement pas à jour.

La même recherche a alors été effectuée sur les registres suivants – avec, pour les registres internationaux, le critère d'avoir au moins un centre en France :

- Le registre des essais cliniques élaboré par l'INCa : il a pour vocation de répertorier tous les essais cliniques en cancérologie (évaluation de stratégies médicales, chirurgicales ou de radiothérapie) ouverts en France par tout promoteur institutionnel ou industriel (97). Il est établi en lien avec l'ANSM, les bases de données internationales, les promoteurs et investigateurs coordonateurs.

- Le registre des essais cliniques de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), contenant des informations relatives aux essais cliniques interventionnels portant sur les médicaments, autorisés dans les états membres de l'Union Européenne (UE), informations issues de la base de données des essais cliniques de l'UE EudraCT.

- Le registre clinicaltrial.gov : géré par l'institut national de la santé et la bibliothèque de médecine nationale des Etats Unis, il s'agit de la plus grande base de données d'essais cliniques existante. Fournies par le promoteur ou l'investigateur principal, et contrôlées par la FDA (Food and Drug Administration), les informations concernent les essais interventionnels ou observationnels menés dans 179 pays. Si la nécessité de l'inscription des essais sur ce registre dépend de la législation de chaque pays, (elle n'est par exemple pas requise en France), elle est toutefois vivement recommandée pour la publication de résultats, l'ICJME (International Committee of Medical Journal Editors – Comité international des éditeurs de revues médicales) exigeant que tous les essais cliniques dont le recrutement a débuté après le 1er juillet 2005 soient déclarés sur un registre public avant le recrutement du premier patient pour pouvoir considérer la publication des résultats.

Même si d'avantage d'essais étaient référencés, le même constat a été fait en utilisant les autres bases de données françaises et européennes, et c'est le registre clinicaltrial.gov qui s'est avéré être le plus complet, et d'où sont issus les résultats présentés ici. Ils sont toutefois à considérer de façon qualitative, puisque, comme expliqué précédemment, l'inscription sur ce type de registre n'est pas obligatoire en France, il est donc tout à fait possible que d'autres essais aient été autorisés mais non présentés dans ce travail.
D'autre part, si celui-ci fournit des informations en termes de nombre de patients prévus ou recrutés, et sur les différents centres retenus pour participer à la recherche, il ne permet pas de connaître le nombre de patients prévus ou recrutés par pays, il a donc été impossible d'estimer précisément le nombre de patients français ayant pris part à ces essais cliniques.

Au total, 78 essais cliniques ont été répertoriés pour l'évaluation de nouveaux traitements dans la prise en charge du mélanome cutané en France: 9 en situation adjuvante (11%) et 69 en traitement du mélanome avancé ou métastatique. Ces essais sont répertoriés dans le Tableau 6.

La répartition de ces essais selon la stratégie thérapeutique évaluée est présentée dans la Figure 16 : le développement clinique est principalement axé sur les thérapies ciblées et l'immunothérapie, avec plus de 80% des études menées en France.

Stratégie thérapeutique	Produit	Situation[8]	Phase	Nombre de patients	Etat	Promoteur	% de centres français	Identification[9]	date de début
Association	Chimiothérapie + IFN + IL2	M	II	90	Terminé	Institutionnel	13%	NCT00002669	1995
Immunothérapie	IFN	A	III	1000	Terminé	Institutionnel	22%	NCT00002763	1996
Autre	oligonucléotide anti-sens	M	II	50	Terminé	Institutionnel	19%	NCT00003989	1998
Immunothérapie	IFN	A	III	1258	Terminé	Institutionnel	22%	NCT00006249	2000
Immunothérapie	Melan-A	M	I/II	16	Terminé	Institutionnel	100%	NCT00720031	2000
Chimiothérapie	indisulam	M	II	28	Terminé	Institutionnel	25%	NCT00014625	2001
Immunothérapie	Thymosin-alpha	M	II	488	Terminé	Industriel	8%	NCT00911443	2002
Immunothérapie	IFN	A	III	898	Terminé	Institutionnel	100%	NCT00221702	2003
Chimiothérapie	fotemustine	M	II	60	Terminé	Institutionnel	100%	NCT00560118	2003
Immunothérapie	Vaccination MAGE-A3	M	II	165	Terminé	Institutionnel	29%	NCT00086866	2004
Immunothérapie	Anti-CTLA4	M	III	1783	Terminé	Industriel	5%	NCT00094653	2004
Thérapie ciblée	anti-Angiogénèse	M	II	32	Terminé	Industriel	8%	NCT00094107	2004
Immunothérapie	TLR7 agonist	M	II	28	Terminé	Industriel	25%	NCT00189332	2005
Association	iKinases + chimiothérapie	M	II	83	Terminé	Industriel	33%	NCT00492297	2005
Immunothérapie	TIL	A	III	70	Terminé	Institutionnel	100%	NCT00200577	2005
Association	iKinases + chimiothérapie	M	III	270	Terminé	Industriel	12%	NCT00111007	2005
Immunothérapie	Anti-CTLA4	M	II	251	Terminé	Industriel	5%	NCT00254579	2005
Immunothérapie	Anti-CD137	M	I/II	103	Terminé	Industriel	42%	NCT00309023	2005
Immunothérapie	anti-CTLA4	M	III	655	Terminé	Industriel	6%	NCT00257205	2006
Immunothérapie	Anti-CTLA4	M	II	210	Terminé	Industriel	15%	NCT00289640	2006
Immunothérapie	Anti-CTLA4	M	II	207	en cours	Industriel	8%	NCT00162123	2006
Thérapie ciblée	iMEK	M	II	182	en cours	Industriel	8%	NCT00338130	2006
Immunothérapie	Anti-CTLA4	M	III	500	en cours	Industriel	6%	NCT00324155	2006
Autre	iBiosynthèse NAD	M	II	25	Terminé	Industriel	29%	NCT00432107	2006
Association	iKinases + chimiothérapie	M	I	58	Terminé	Institutionnel	100%	NCT00811759	2007
Autre	oligonucléotide anti-sens	M	III	300	Terminé	Industriel	21%	NCT00518895	2007
Immunothérapie	Anti-CD137	M	II	158	Terminé	Industriel	16%	NCT00612664	2008
Immunothérapie	Anti-CTLA4	A	III	950	en cours	Industriel	8%	NCT00636168	2008
Thérapie ciblée	iraf / iMEK	M	I/II	52	en cours	Industriel	33%	NCT00773526	2008
Immunothérapie	Vaccination MAGE-A3	A	III	1351	en cours	Industriel	10%	NCT00796445	2008
Immunothérapie	Allovectin-7	M	III	390	en cours	Industriel	10%	NCT00395070	2009
Thérapie ciblée	iMEK	M	I	145	en cours	Industriel	33%	NCT00817518	2009
Association	icKIT + chimiothérapie	M	I	26	Terminé	Institutionnel	100%	NCT01046487	2009
Chimiothérapie	paclitaxel	M	III	529	en cours	Industriel	12%	NCT00864253	2009
Immunothérapie	Vaccination MAGE-A3	M	I/II	24	en cours	Industriel	63%	NCT00896480	2009
Immunothérapie	Vaccination MAGE-A3	M	I	54	en cours	Industriel	62%	NCT00849875	2009
Thérapie ciblée	iMEK	M	II	91	en cours	Industriel	8%	NCT00936221	2009
Immunothérapie	Vaccination MAGE-A3	M	II	122	en cours	Industriel	19%	NCT00942162	2009
Thérapie ciblée	pro-apoptotique	M	III	323	Terminé	Industriel	7%	NCT01006252	2009
Autre	Electrotransfert plasmide AMEP	M	I	5	Terminé	Industriel	33%	NCT01045915	2010
Thérapie ciblée	iBRAF	M	III	677	en cours	Industriel	9%	NCT01006980	2010
Immunothérapie	TIL + IFN	M	I/II	18	Terminé	Institutionnel	100%	NCT01082887	2010
Thérapie ciblée	icKIT	M	II	25	Recrutement	Institutionnel	100%	NCT01168050	2010
Immunothérapie	Vaccination PRAME	M	I/II	80	en cours	Industriel	16%	NCT01149343	2010
Thérapie ciblée	iBRAF	M	II	92	en cours	Industriel	29%	NCT01153763	2010
Thérapie ciblée	iBRAF	M	III	200	en cours	Industriel	9%	NCT01227889	2010
Immunothérapie	Anti-CTLA4	M	III	700	en cours	Industriel	8%	NCT01515189	2010
Thérapie ciblée	iMEK	M	III	322	en cours	Industriel	9%	NCT01245062	2010
Immunothérapie	anti-PD-1	M	I	344	Recrutement	Industriel	17%	NCT01375842	2011
Autre	Mime de cassure double	M	I	25	Recrutement	Industriel	100%	NCT01469455	2011

[8] M : Mélanome avancé ou métastatique
A : Adjuvant
[9] Identifiant du site clinicaltrial.gov

Stratégie thérapeutique	Produit	Situation[8]	Phase	Nombre de patients	Etat	Promoteur	% de centres français	Identification[9]	date de début
	brin								
Thérapie ciblée	icKIT	M	III	200	Recrutement	Industriel	100%	NCT01280565	2011
Thérapie ciblée	iBRAF	M	II	172	en cours	Industriel	17%	NCT01266967	2011
Association	Radiothérapie + AntiCTLA-4	M	I	30	en cours	Institutionnel	100%	NCT01557114	2011
Thérapie ciblée	iBRAF	M	II	146	en cours	Industriel	9%	NCT01378975	2011
Thérapie ciblée	imTOR + iMEK	M	I	80	en cours	Industriel	11%	NCT01337765	2011
Thérapie ciblée	iRAF	M	I	126	Recrutement	Industriel	17%	NCT01436656	2011
Association	Anti-CTLA4 + iBRAF	M	I/II	50	en cours	Industriel	14%	NCT01400451	2011
Autre	Metformine	M	II	20	Recrutement	Institutionnel	100%	NCT01840007	2011
Thérapie ciblée	iBRAF + iMEK	M	III	340	en cours	Industriel	9%	NCT01584648	2012
Thérapie ciblée	iBRAF + iMEK	M	III	694	en cours	Industriel	19%	NCT01597908	2012
Thérapie ciblée	iMEK + iIGF	M	I/II	92	Recrutement	Industriel	13%	NCT01562899	2012
Thérapie ciblée	iBRAF	A	III	725	Recrutement	Industriel	7%	NCT01667419	2012
Thérapie ciblée	iMEK	M	II	184	Recrutement	Industriel	12%	NCT01693068	2012
Thérapie ciblée	iBRAF	A	III	725	Recrutement	Industriel	5%	NCT01667419	2012
Immunothérapie	anti-PD-1	M	III	390	Recrutement	Industriel	7%	NCT01721746	2012
Thérapie ciblée	iBRAF + iMEK	M	III	900	Recrutement	Industriel	5%	NCT01909453	2013
Thérapie ciblée	iBRAF + iMEK	A	III	852	Recrutement	Industriel	10%	NCT01682083	2013
Thérapie ciblée	iBRAF + iMEK	M	III	500	Recrutement	Industriel	8%	NCT01689519	2013
Thérapie ciblée	iMEK	M	III	393	Recrutement	Industriel	8%	NCT01763164	2013
Thérapie ciblée	iBRAF + iMEK /iCDK4 / iFGFR / iPI3K / icMet	M	II	100	Recrutement	Industriel	11%	NCT01820364	2013
Thérapie ciblée	iBRAF + iTK	M	I	90	Recrutement	Industriel	17%	NCT01826448	2013
Thérapie ciblée	iBRAF + iCDK4	M	I/II	150	Recrutement	Industriel	5%	NCT01777776	2013
Immunothérapie	anti-CTLA4	M	II	138	Recrutement	Industriel	8%	NCT01709162	2013
Immunothérapie	anti-PD-1	M	III	410	Recrutement	Industriel	9%	NCT01721772	2013
Immunothérapie	anti-CTLA4	M	II	30	Recrutement	Industriel	12%	NCT01696045	2013
Immunothérapie	anti-CTLA4 + anti-PD-1	M	III	915	Recrutement	Industriel	4%	NCT01844505	2013
Immunothérapie	Vaccination pDC chargée avec peptides de mélanome	M	I/II	9	Recrutement	Institutionnel	100%	NCT01863108	2013
Immunothérapie	anti-PD-1	M	III	645	Recrutement	Industriel	7%	NCT01866319	2013

Tableau 6 : Essais cliniques interventionnels portant sur un produit de santé menés en France pour la prise en charge du mélanome cutané, issus du registre américain clinicaltrial.gov

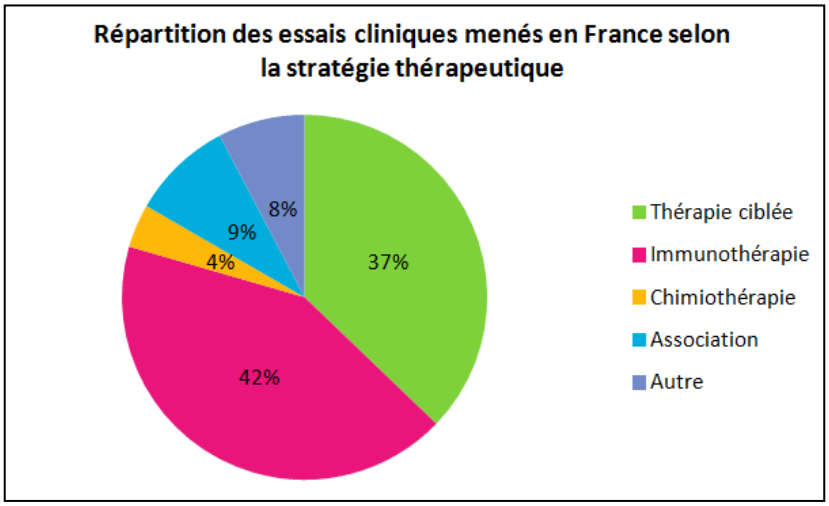


Figure 16 : Répartition des essais cliniques menés en France selon la stratégie thérapeutique évaluée

Plus de trois quarts de ces études dans le traitement du mélanome cutané sont à promotion industrielle, et plus de 80% sont menées à l'échelle internationale. Dans ce cas, les centres français représentent environ 10% de l'ensemble des centres investigateurs impliqués.
Au total, ces essais représentent l'inclusion de plus de 24000 patients dans le monde. Bien qu'aucune donnée ne soit disponible concernant le nombre de patients recrutés en France, on peut calculer une moyenne de 5 patients inclus par centre, soit une estimation de 2600 patients français ayant pris part à un essai clinique dans le cadre de la prise en charge de leur mélanome cutané.

On remarque que la recherche s'est accentuée ces dernières années, avec le développement notamment des inhibiteurs de la BRAF kinase et les stratégies inhibant les checkpoints immunitaires : la moitié des essais référencés sur le site clinicaltrial.gov a débuté après 2010, soit une estimation de plus de 1000 patients traités par un médicament expérimental en France.

Partie 3 : Discussion - enjeux

Les essais cliniques, nous venons de le voir, permettent un accès précoce à l'innovation thérapeutique. Dans certains cancers comme le mélanome cutané avancé ou métastatique, l'inclusion dans un essai clinique fait même partie des premières options de traitement. Aussi, nous discuterons dans cette dernière partie de l'importance de maintenir une recherche clinique active et dynamique sur le territoire français et européen.

1. Attractivité : enquête et bilan

La recherche clinique est aujourd'hui mondialisée, et la concurrence internationale de plus en plus présente. Pour continuer à faire bénéficier les patients français de thérapeutiques innovantes le plus tôt possible, et à maintenir une expertise en R&D sur son territoire, la France se doit de rester attractive pour les industriels en ce qui concerne la réalisation de leurs essais cliniques.

Afin d'évaluer cette attractivité et suivre son évolution, le Leem (fédération des entreprises du médicament en France) réalise tous les deux ans une enquête intitulée « place de la France dans la recherche clinique internationale », qui évalue, pour l'ensemble des études internationales proposées à la France, des indicateurs quantitatifs de performance (importance et vitesse de recrutement, délais d'approbation des protocoles par l'AFFSAPS et les CPP, délais de signature des conventions hospitalières) et des indicateurs qualitatifs de performance, évalués par le biais de questionnaires aux sièges mondiaux ou européens des entreprises participantes.

Les dernières données publiées sont issues de l'enquête attractivité 2012 (98) :

Les résultats de cette enquête, à laquelle 30 entreprises pharmaceutiques ont participé, et traitant plus de 420 études avec participation française, montrent une difficulté pour la France à rester attractive face à ses « concurrents » européens et internationaux :

Le nombre de patients recrutés sur le territoire diminue, plaçant la France, avec 6,5% des patients recrutés, derrière les Etats Unis, les pays de l'Est, l'Amérique Latine et l'Allemagne, tous domaines thérapeutiques confondus. En 2012, les études de phase II et III proposées à la France par les maisons mères représente environ 43% des études réalisées dans le monde avec implication de l'Europe. Le poids de celle-ci diminue

également en termes de recrutement, face aux Etats-Unis / Canada, et l'émergence de l'Asie (Figure 17).

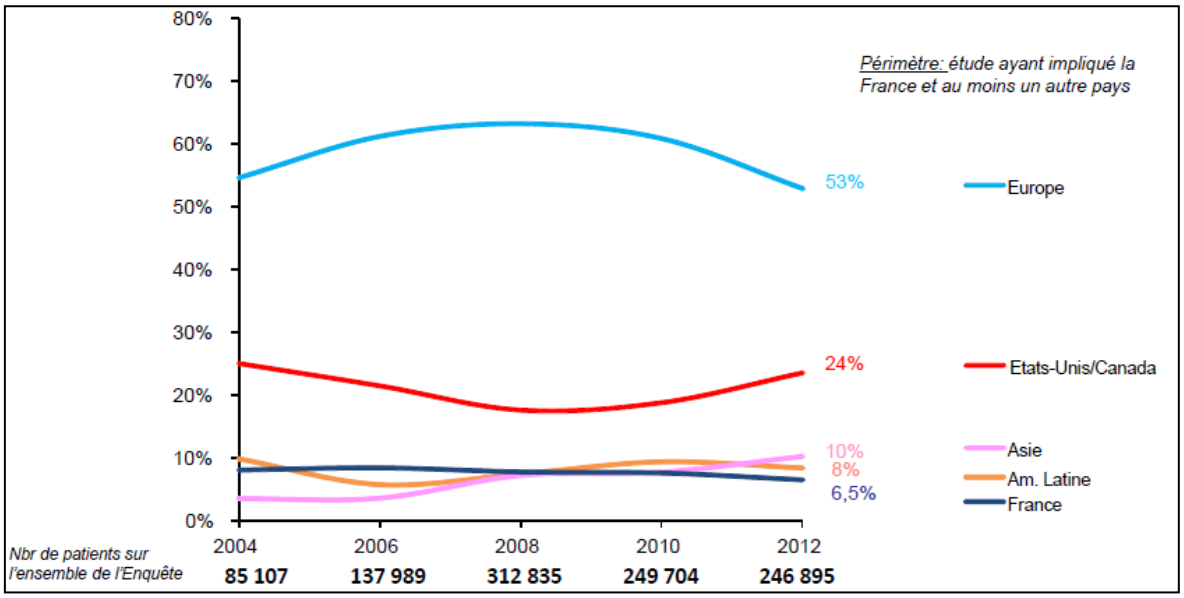


Figure 17 : Evolution de la répartition en pourcentage par zone géographique des patients recrutés, sur les 5 enquêtes

Toutefois, si certains domaines thérapeutiques sont délaissés, le France reste compétitive en cancérologie avec un recrutement moyen de 3,9 patients par centre, se situant dans la moyenne internationale, et un recrutement par étude supérieur à la moyenne internationale (Figure 18).

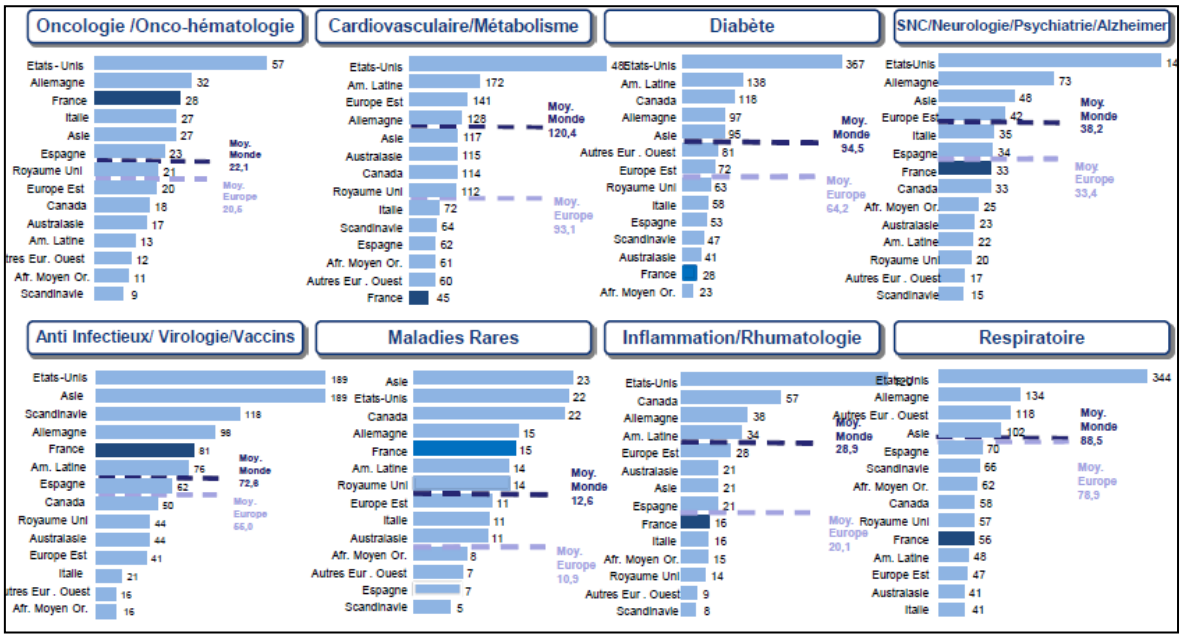


Figure 18 : Nombre moyen de patients recrutés par étude (études impliquant la France)

Sur un plan qualitatif, la France est en retrait par rapport à d'autres pays européens en ce qui concerne sa productivité (évaluée sur 4 critères par les fonctions internationales : l'attractivité et le coût du développement clinique, la qualité des investigateurs, la vitesse de recrutement et la cohérence avec les objectifs de recrutement) (Figure 19) :

Si la perception de l'organisation de la recherche clinique s'améliore depuis l'enquête de 2004, la France régresse dans la perception de la simplicité administrative, et est moins bien perçue que d'autres pays européens en termes de qualité des investigateurs, et de cohérence avec les objectifs de recrutement.

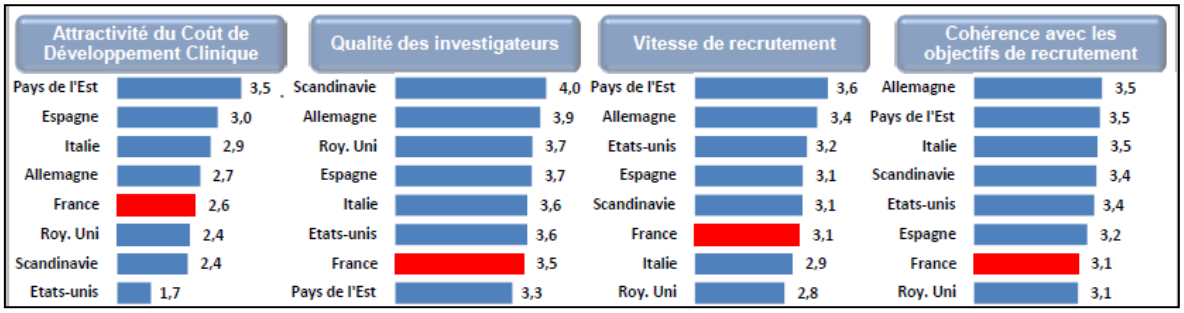


Figure 19 : Productivité de la France perçue par les fonctions internationales

Cette enquête met en évidence l'expertise de la France en oncologie, qui reste dans ce domaine attractive pour la réalisation d'essais cliniques. Toutefois, dans un contexte international de plus en plus compétitif, des efforts restent encore à faire pour maintenir cette position, et pouvoir continuer à réaliser des essais cliniques sur le territoire français.

2. Les actions mises en place et à venir pour soutenir la recherche européenne et française

2.1. Vers une nouvelle réglementation européenne

2.1.1. Retour sur la réglementation actuelle : bénéfices et difficultés

Comme nous l'avons vu dans la première partie de ce travail, la Directive 2001/20/CE est le premier texte européen à encadrer les essais cliniques portant sur un médicament à usage humain, et « s'est traduite par une nette amélioration de la sécurité et de la validité éthique des essais cliniques dans l'Union européenne, ainsi que de la fiabilité des données obtenues grâce à ces essais » (99)

Toutefois, cette directive, dont la transposition a pu être légèrement différente dans les Etats membres, est confrontée à des difficultés d'application, notamment en ce qui concerne la demande et l'obtention de l'autorisation des autorités compétentes, qui ont un impact sur la réalisation des essais cliniques en Europe (99) :

- Les contraintes administratives liées à l'application de cette directive ont entrainé une augmentation importante des coûts, notamment en personnel (augmentation de 107% pour les promoteurs industriels, et de 98% pour les promoteurs institutionnels) et en primes d'assurances, rendues obligatoires par la directive.
- Le démarrage des essais en Europe a été rallongé, atteignant un retard moyen de 152 jours.

En 2008, la Commission Européenne a lancé une évaluation de l'application de la Directive, au cours de laquelle deux consultations publiques ont été organisées[10]. Celles-ci ont permis de relever différentes insuffisances, parmi lesquelles :

- La mise en œuvre disparate de la directive par les différents Etats membres, notamment au niveau :

[10] Les réponses à ces consultations étaient issues de tous les acteurs impliqués dans le secteur de la recherche clinique : investigateurs, promoteurs institutionnels et industriels, sociétés de prestations de service dites CRO (Contract Research Organisation), autorités compétentes des différents Etats membres, comités d'éthique, associations de patients et particuliers.

- De la définition d'une modification substantielle au protocole et son implication en termes de demande d'autorisation
- Du mode de déclaration des évènements indésirable graves inattendus
- Du manque de retour des autorités compétentes sur les Rapports de Sécurité Annuels, et de la nécessité d'en soumettre un dans le cadre d'essais cliniques portant sur un médicament déjà commercialisé, mais à l'étude dans une autre indication
- De la limite difficilement discernable dans certains cas entre les essais interventionnels et non interventionnels, et entre les médicaments expérimentaux et non expérimentaux.

- L'hétérogénéité de l'évaluation des protocoles par les différents Etats membres

Si les contraintes et difficultés engendrées par l'application de la Directive 2001/20/CE ne peuvent pas être identifiées comme le seul facteur, les données récentes indiquent que le nombre de demandes d'autorisation d'essais cliniques a diminué de 12% entre 2007 et 2010, et de 25% entre 2007 et 2011.

2.1.2. Révision de la Directive

Suite à ces consultations, au cours desquelles ont également été discutés des axes d'amélioration et de révision de la Directive 2001/20/CE, le Commission a adopté le 17 juillet 2012, une Proposition de Règlement du Parlement Européen et du Conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la Directive 2001/20/CE.

Au-delà de la forme juridique choisie – le Règlement – qui garanti l'application homogène du texte dans les différents Etats membres, la principale modification à la Directive apportée dans cette proposition concerne la procédure d'autorisation d'essai clinique et son dossier de demande :

Ce texte propose en effet de passer d'un système avec autant de demandes que d'Etats membres concernés par la réalisation d'un essai clinique, à un système de demande unique, avec une évaluation en deux parties :

- une partie scientifique (pertinence, objectifs, avantages escomptés et risques pour le participant, fabrication, étiquetage, et données disponibles sur le médicament expérimental) évaluée par un Etat membre rapporteur
- Une partie portant sur la réalisation de l'essai clinique sur le territoire de l'Etat membre (consentement, modalités de recrutement, indemnisation, investigateurs et installations), évaluée par chaque Etat membre concerné. Ce texte ne spécifie toutefois par la structure qui sera en charge de cette évaluation, et laisse ce choix à chaque Etat membre.

Les autres modifications principales concernent les notifications relatives à la sécurité, en simplifiant la procédure de notification des évènements indésirables graves inattendus (notification directe à la base de données Eudravigilance), et la procédure de soumission du Rapport Annuel de Sécurité. Le texte distingue également les essais cliniques à faible intervention, basé sur le niveau de risque de l'essai, et les exonère de l'obligation de prévoir une réparation spécifique des dommages.

Cette démarche de révision de la Directive 2001/20/CE a, sur le principe, été bien accueillie par toutes les parties. Le contenu de la proposition de Règlement a toutefois suscité des réactions plus partagées, notamment sur l'absence d'informations explicites sur l'implication des comités d'éthique, les délais d'autorisations proposés, jugés trop courts pour les moyens disponibles à l'heure actuelle, ou encore le choix de l'Etat membre rapporteur laissé au choix du promoteur.

A ce jour, le rapport de la commission d'évaluation du Parlement Européen a été adopté, et les négociations sont en cours avec le Conseil de l'Union Européenne.

2.2. Professionnalisation et soutien à la recherche clinique

2.2.1. Règles vis-à-vis de l'expérimentation : vers une professionnalisation de la recherche clinique

Le médicament expérimental n'est pas un médicament comme les autres, et faire bénéficier un patient d'un traitement à l'étude comporte des contraintes.

Comme nous l'avons vu dans la première partie de ce travail, les essais cliniques sont particulièrement encadrés, et ce, pour assurer à la fois la protection des personnes se prêtant à la recherche, et la génération de données de qualité.
Ainsi, l'inclusion et le suivi d'un patient dans un essai demande notamment aux investigateurs, en sus de leur pratique clinique habituelle :

- La proposition de l'essai, l'information du patient sur les bénéfices attendus, les risques que cela implique, la disponibilité pour répondre à ses questions et celle de ses proches le cas échéant, le recueil du consentement éclairé, et sa documentation détaillée dans le dossier médical

- Le respect du protocole : critères d'éligibilité, examens pour la sécurité et des procédures de l'étude, durée de traitement et des critères de sortie d'étude

- Le respect de la réglementation, notamment en ce qui concerne la notification des évènements indésirables

- La gestion des données de l'essai – documentation des informations demandées par le protocole dans le dossier médical, saisie dans l'outil de recueil des données

- La gestion du circuit du patient, des rendez-vous avec les différents spécialistes (radiologues, chirurgiens, médecins spécialistes en cas de toxicités particulières…), et de la logistique des essais, parfois très lourde, notamment dans les essais industriels

- La gestion de l'équipe investigatrice, le contact régulier avec le promoteur, et la gestion de plus en plus importante des activités administratives.

Le suivi d'un patient dans le cadre d'un protocole de recherche nécessite par conséquent pour les équipes soignantes, outre l'expertise dans le domaine thérapeutique étudié, du temps et du travail, et implique quasiment systématiquement une équipe dédiée, et notamment des Attachés de Recherche Clinique (ARC) ou Techniciens d'Etudes Cliniques (TEC), afin de coordonner ces activités et d'assurer certaines tâches par délégation.

De plus, dans un contexte actuel où l'on demande toujours plus de qualité et de sécurité, en particulier dans le domaine du médicament, les essais cliniques sont scrutés à la loupe, et l'on demande aux investigateurs une qualité irréprochable, qui est pourtant en défaut en France par rapport à certains pays européens.

Si les essais cliniques sont, à l'heure actuelle, très peu abordés dans les facultés de médecine, de nombreuses structures, privées, publiques ou mixtes, montent des programmes de formation à destination des médecins (potentiellement) investigateurs, et peuvent s'appuyer sur un référentiel de contenus, édité conjointement par le l'ANSM, le LEEM et l'AFCRO (Association Française des CRO) (100).

2.2.2. Les plans cancer

Depuis 2003, la France a mis en œuvre un programme de mobilisation nationale contre le cancer : le plan cancer, ayant pour objectif de diminuer la mortalité par cancer de 20% sur 5 ans, au travers de 6 thématiques : prévenir, dépister, soigner, accompagner, enseigner, comprendre et découvrir.

Le plan cancer a été renouvelé en 2009, s'articulant sur 5 axes (Recherche, Observation, Prévention-Dépistage, Soins, Vivre pendant et après le cancer), et 30 mesures, correspondant à 118 actions concrètes. Ce plan a particulièrement mis en avant le soutien à la recherche pluridisciplinaire et translationnelle et la recherche clinique, en en faisant la première des 6 mesures « phares ».

L'axe recherche, intitulé « Assurer le transfert rapide des avancées de la recherche au bénéfice de tous les malades », a intégré une mesure afin de « Dynamiser la recherche clinique » (mesure 4) : les objectifs étaient d'augmenter l'inclusion des patients dans les essais cliniques (visant notamment l'inclusion de 10% des patients dans les métastases de tumeur solides, et jusqu'à 60% dans les cancers de enfants), de soutenir les appels à projets nationaux, et produire et diffuser des informations sur les recherches menées contre le cancer.

Le soutien apporté à la recherche contre le cancer, et, dans notre cas, à la recherche clinique, a permis de faire progresser la participation des patients aux essais cliniques, au travers d'actions telles que le financement des Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique (PHRC) Cancer, ou l'amélioration de l'information des patient et professionnels sur l'offre d'essais avec la création du Registre des Essais Cliniques, contribuant ainsi à maintenir une recherche clinique compétitive en oncologie en France.

2.2.3. CeNGEPS

Le CeNGEPS, ou Centre National de Gestion des Essais de Produits de Santé, est un groupement d'intérêt public associant à la fois des partenaires publics (hôpitaux, Inserm) et privés (le LEEM), ayant pour objectif de faciliter la coordination et la gestion des essais cliniques à promotion industrielle dans les établissements de santé.

Mis en place en 2007 pour faciliter le recrutement de patients dans les essais cliniques industriels, il se définit selon 4 missions principales :

- « soutenir la professionnalisation et l'amélioration de la qualité des essais cliniques à promotion industrielle
- améliorer la gestion des aspects logistiques et administratifs de ces essais
- maintenir l'attractivité française à l'international
- informer et sensibiliser le grand public à la recherche clinique

En pratique, le CeNGEPS permet de financer des réseaux d'investigation clinique, composés de professionnels formés et qualifiés en recherche clinique : médecins investigateurs, TECs / ARCs hospitaliers, exerçant dans des structures de recherche (Centres d'Investigation Clinique, Unités de Recherche Clinique), qui s'engagent à travailler ensemble sur des projets communs d'investigation clinique conformément aux BPC et aux règles et réglementations françaises.

Mais, outre l'affectation de ressources humaines ou techniques dans les établissements afin de faciliter le recrutement de patients, le CeNGEPS travaille également sur des projets plus transversaux :

- l'harmonisation des procédures de mise en place des essais, notamment en ce qui concerne la contractualisation entre les promoteurs industriels et les établissements de santé, avec la publication de conventions types et de grilles de surcoûts hospitaliers
- La sensibilisation du grand public à la recherche clinique au travers d'un site internet « notre-recherche-clinique.fr »
- Ou encore l'organisation de formations à la recherche clinique à l'hôpital.

Le bilan très positif des activités du CeNGEPS dans la mobilisation pour la recherche clinique industrielle, et les résultats en termes d'objectifs d'inclusion et de délais ont conduit au renouvellement de ce groupement d'intérêt public en 2010 pour un nouveau mandat de 4 ans.

2.2.4. Reconnaissance des travaux de recherche clinique dans les établissements de santé

Enfin, les activités de recherche clinique réalisées dans les établissements de santé sont reconnues et rétribuées, via une dotation dite de Mission Enseignement, Recours, Référence et Innovation (MERRI) (101) : cette enveloppe globale a, entre autres, pour objectif d'inciter au développement d'une recherche de qualité, et permet notamment de financier les structures support de recherche clinique telles que des Centres d'Investigation Clinique (CIC), ou les Délégations Interrégionales à la Recherche Clinique (DIRC).

Une partie de cette dotation est également attribuée aux établissements en fonction d'indicateurs de résultats à valeur incitative, comme le score SIGREC (Système d'Information et de Gestion de la Recherche et des Essais Cliniques) mis en place en 2009 : l'activité de l'établissement en termes de recherche clinique est évaluée en fonction du nombre et du type d'essais cliniques réalisés, et des inclusions réalisées, pour le promoteur et pour l'investigateur[11].

[11] A titre d'exemple, une étude multicentrique promue par un établissement lui rapporte 10 points essais cliniques. Un patient inclus dans l'étude rapporte 1 point inclusion au promoteur. Un patient inclus dans l'étude par un investigateur de l'établissement rapporte 1 point inclusion investigateur.
En 2013, les points étaient valorisés de la façon suivante : 1 point essai clinique vaut 2645€, 1 point inclusion promoteur 1209€ et 1 point inclusion investigateur 1161€.

Conclusion

Les cancers sont les pathologies responsables du plus grand nombre de décès en France, et une des principales causes de décès dans les pays développés et en voie de développement. Ils représentent un enjeu majeur en termes de santé publique, pour lequel la France met en œuvre depuis 2003 des plans de mobilisation nationale : le premier axe du plan cancer 2009 – 2013 est la recherche, afin d' « Assurer le transfert rapide des avancées de la recherche au bénéfice de tous les malades ».

Le mélanome cutané est un cancer dit « de bon pronostic », cependant, il peut, pour la minorité des cas diagnostiqués à un stade avancé, se révéler particulièrement agressif. Jusqu'à récemment, les traitements disponibles et autorisés dans la prise en charge du mélanome cutané avancé ou métastatique n'avaient montré qu'une efficacité modérée, et une tolérance médiocre.

Depuis plusieurs années, les avancées de la recherche ont permis de modifier la façon d'envisager le traitement du cancer, passant ainsi de la chimiothérapie « classique », qui vise à détruire toute cellule à division rapide, vers des thérapies « ciblées » sur des mécanismes précis de la prolifération tumorale. Dans le cas du mélanome cutané, différentes cibles identifiées ont permis le développement de nouveaux traitements, notamment des thérapies ciblées et des traitements d'immunothérapie.

Toutefois, le développement d'un nouveau médicament est long et coûteux, et celui-ci peut mettre plus de 15 ans à aboutir sur le marché une fois la cible identifiée. Les essais cliniques, dernière phase de ce développement, permettent d'obtenir des données d'efficacité et de sécurité nécessaires à la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché. Dans des pathologies aussi graves que le cancer, et dans cet exemple du mélanome cutané avancé ou métastatique, où le besoin thérapeutique est évident, ils représentent également l'opportunité pour les patients d'accéder plus précocement à des traitements innovants, et ont une place non négligeable dans la stratégie de prise en charge de la maladie.

Dans un contexte où la recherche clinique est mondialisée, et où une réelle compétition existe entre les pays pour la réalisation d'essais cliniques sur leur territoire, il est indispensable de pouvoir rester attractif pour les promoteurs, afin de pouvoir continuer à offrir aux patients français la possibilité de bénéficier le plus tôt possible de traitements innovants, mais également de générer des données applicables à la population française, et maintenir un investissement sur le territoire.

Si la France reste à l'heure actuelle attractive en oncologie, de part sa performance dans ce domaine, sa position générale reste tendue dans la compétition internationale. Certaines démarches ont déjà été mises en place ou sont en cours afin de soutenir la recherche clinique européenne et française, mais des efforts restent encore à faire, notamment en termes de qualité et de simplicité administrative.

VU ET PERMIS D 'IMPRIMER

(*) Grenoble, le 12 Novembre 2013 .

LE DOYEN	LE PRESIDENT DE LA THESE
Professeur Christophe RIBUOT	Mme Martine DELETRAZ-DELPORTE

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER * GRENOBLE 1 * U.F.R DE PHARMACIE

Bibliographie

1. INCa. La situation du cancer en France en 2012. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/toutes-les-actualites/7281-publication-du-rapport-sur-la-situation-du-cancer-en-france-en-2012. Dernière consultation le 29 octobre 2013

2. Directive 2001/20/CE du parlement européen et du conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (J.O.C.E L 121/34 du 1er mai 2001).

3. L'innovation thérapeutique, un processus long et coûteux 2011. Disponible sur: http://www.leem.org/article/l-innovation-therapeutique-un-processus-long-couteux-0. Dernière consultation le 8 aout 2013

4. La longue naissance d'un médicament 2013. Disponible sur: http://www.interpharma.ch/fr/faits-et-statistiques/2830-la-longue-naissance-dun-medicament. Dernière conslutation le 2 aout 2013

5. CPMP/ICH/291/95. ICH topic E8. General condiserations for clinical trials 1997. Disponible sur: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8_Guideline.pdf. Dernière consultation le 25 Aout 2013

6. Culine L. Mémento de la recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain. ed. è, editor: Springer; 2012.

7. Bhatt A. Evolution of Clinical Research: A History Before and Beyond James Lind. Perspect Clin Res. 2010;1(1):6-10.

8. Amiel P. Des cobayes et des hommes Expérimentation sur l'être humain et justice. Paris: Les Belles Lettres; 2011.

9. Association Médicale Mondiale. L'association Médicale Mondiale 2013. Disponible sur: http://www.wma.net/fr/10home/index.html. Dernière consultation le 6 Aout 2013

10. Association Médicale Mondiale. Déclaration d'Helsinki de l'AMM - Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains 2008. Disponible sur: http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/index.html. Dernière conslutation le 25 Aout 2013

11. CPMP/768/97. ICH topic E6. Guideline for Good Clinical Practice 1996. Disponible sur:

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1__Guideline.pdf. Dernière consultation le 25 Aout 2013

12. Décision du 24 novemvbre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain (J.O. n°277 du 30 novembre 2006).

13. Loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (J.O. 6 mars 2012).

14. ANSM. Essais cliniques de médicaments (hors thérapie cellulaire et thérapie génique) - Bilan d'activité 2012. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/97bed2b5dead60a98f379ecb1350c3cc.pdf. Dernière consultation le 01 septembre 2013

15. INCa. Epidemiologie des cancers en France métropolitaine - Données essentielles 2012. Disponible sur: http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-thematiques/21-epidemiologie/28-donnees-essentielles.html. Dernière consultation le 2 septembre 2013

16. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47.

17. EMA/CHMP/205/95/Rev.4. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2012.

18. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. J Clin Oncol. 2010;28(11):1963-72.

19. Lassau N, Brule A, Chami L, Benatsou B, Peronneau P, Roche A. [Evaluation of early response to antiangiogenic treatment with dynamic contrast enhanced ultrasound]. J Radiol. 2008;89(5 Pt 1):549-55.

20. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbe C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Cancer Res. 2009;15(23):7412-20.

21. Arrêté du 24 mai 2006 Fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux (J.O. 30 mai 2006). 2006.

22. Arrêté du 19 mai 2006 fixant les modalités de déclaration, la forme et le contenu du rapport de sécurité d'une recherche biomédicale (J.O. 30 mai 2006). 2006.

23. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 2010. Disponible sur:

http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf. Dernière consultation le 12 octobre 2013

24. HAS. Guide ALD n°30: Mélanome cutané. 2012.

25. INCa. Epidémiologie du mélanome cutané en France métropolitaine - Incidence et mortalité 2011. Disponible sur: http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/14-melanome-cutane/44-epidemiologie-melanome-cutane-france-metropolitaine-incidence-mortalite.html. Dernière consultation le 23 septembre 2012

26. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens--part D: radiation. Lancet Oncol. 2009;10(8):751-2.

27. Bataille V, de Vries E. Melanoma--Part 1: epidemiology, risk factors, and prevention. BMJ. 2008;337:a2249.

28. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. Eur J Cancer. 2005;41(1):45-60.

29. Dennis LK, Vanbeek MJ, Beane Freeman LE, Smith BJ, Dawson DV, Coughlin JA. Sunburns and risk of cutaneous melanoma: does age matter? A comprehensive meta-analysis. Ann Epidemiol. 2008;18(8):614-27.

30. Kanavy HE, Gerstenblith MR. Ultraviolet radiation and melanoma. Semin Cutan Med Surg. 2011;30(4):222-8.

31. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. Eur J Cancer. 2005;41(14):2040-59.

32. Olsen CM, Carroll HJ, Whiteman DC. Estimating the attributable fraction for melanoma: a meta-analysis of pigmentary characteristics and freckling. Int J Cancer. 2010;127(10):2430-45.

33. Psaty EL, Scope A, Halpern AC, Marghoob AA. Defining the patient at high risk for melanoma. Int J Dermatol. 2010;49(4):362-76.

34. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. Eur J Cancer. 2005;41(1):28-44.

35. Tuong W, Cheng LS, Armstrong AW. Melanoma: epidemiology, diagnosis, treatment, and outcomes. Dermatol Clin. 2012;30(1):113-24, ix.

36. ESMO. Mélanome: un guide pour les patients 2013. Disponible sur: http://www.esmo.org/Patients/Patient-Guides/Melanoma. Dernière consultation le 3 septembre 2013

37. Gaudy-Marqueste C, Monestier S, Grob JJ. Mélanome. Encycl Med Chir. Dermatologie ed2007.

38. Tomasic G. Mélanomes cutanés. RéfleXions en Médecine Oncologique. 2010;42(7):4-5.

39. Duncan LM. The classification of cutaneous melanoma. Hematol Oncol Clin North Am. 2009;23(3):501-13, ix.

40. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol. 2009;27(36):6199-206.

41. HAS. Stratégie de diagnostic précoce du mélanome - Service évaluation médico-économique et santé publique. 2006.

42. Richard MA. Epidémiologie du mélanome et application au dépistage précoce. La lettre du cancérologue. 2009;XVIII(2):81-5.

43. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. CA Cancer J Clin. 1985;35(3):130-51.

44. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. JAMA. 2004;292(22):2771-6.

45. HAS. Stratégie de diagnostic précoce du mélanome. 2006.

46. MacKie RM. Clinical recognition of early invasive malignant melanoma. BMJ. 1990;301(6759):1005-6.

47. Gachon J, Beaulieu P, Sei JF, Gouvernet J, Claudel JP, Lemaitre M, et al. First prospective study of the recognition process of melanoma in dermatological practice. Arch Dermatol. 2005;141(4):434-8.

48. INCa. Mise à jour 2011 des comptes rendus d'anatomopathologie : données minimales à renseigner pour une tumeur primitive. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/soins/2589-etablissements-et-medecine-de-ville/4005-anatomopathologie#compte-rendu. Dernière consultation le 23 septembre 2012

49. Négrier S, Saiag P, Guillot B, Verola O, Avril MF, Bailly C, et al. Recommandations pour la Pratique Clinique : Standards, Options et Recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané MO. Ann Dermatol Venereol. 2005;132(12):79-85.

50. INCa. Survie attendue des patients atteints de cancers en france: état des lieux. 2010.

51. Pasquali S, Mocellin S. The anticancer face of interferon alpha (IFN-alpha): from biology to clinical results, with a focus on melanoma. Curr Med Chem. 2010;17(29):3327-36.

52. Cascinelli N, Belli F, MacKie RM, Santinami M, Bufalino R, Morabito A. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. Lancet. 2001;358(9285):866-9.

53. Kleeberg UR, Suciu S, Brocker EB, Ruiter DJ, Chartier C, Lienard D, et al. Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN-alpha2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3 mm) or regional lymph node metastasis. Eur J Cancer. 2004;40(3):390-402.

54. Eggermont AM, Suciu S, MacKie R, Ruka W, Testori A, Kruit W, et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. Lancet. 2005;366(9492):1189-96.

55. Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. Lancet. 1998;351(9120):1905-10.

56. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. J Clin Oncol. 2000;18(12):2444-58.

57. VIDALpro. Roféron 2012. Disponible sur: http://www.vidalpro.net/medicaments/front/recherchemedic.asp?site=2&cartouche=17&id=30714&lib=ROFERON%2DA+3+MUI%2F0%2C5+ml+sol+inj+%3A+Ser+pr%E9remplie%2F0%2C5ml&type=spe. Dernière consultation le 23 septembre 2012

58. VIDALpro. Introna 2012. Disponible sur: http://www.vidalpro.net/medicaments/front/recherchemedic.asp?site=2&cartouche=17&id=19641&lib=INTRONA+10+MUI%2Fml+solution+inj+ou+per+%3A+Fl+us+unique%2BSer%2Baig%2Btamp&type=spe. Dernière consultation le 23 septembre 2012

59. Brihaye B, Papo T. Interférons : utilisation thérapeutique. Traités EMC. 2009.

60. Coit DG, Andtbacka R, Anker CJ, Bichakjian, C.K., Carson WE, et al. Melanoma. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2012;10(3):366-400.

61. VIDALpro. Déticène 2012. Disponible sur: http://www.vidalpro.net/medicaments/front/recherchemedic.asp?site=2&cartouche=17&id=9974&lib=DETICENE+100+mg+pdre%2Fsolv+p+sol+p+perf+%3A+10Fl%2B10Amp%2F10ml+%5BHOP%5D&type=spe. Dernière consultatio le 23 septembre 2012

62. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S, Destro AN, Panageas KS, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol. 1999;17(9):2745-51.

63. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. J Clin Oncol. 2004;22(6):1118-25.

64. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol. 2000;18(1):158-66.

65. Eggermont AM, Kirkwood JM. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? Eur J Cancer. 2004;40(12):1825-36.

66. Chabner BA, Roberts TG, Jr. Timeline: Chemotherapy and the war on cancer. Nat Rev Cancer. 2005;5(1):65-72.

67. DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. J Health Econ. 2003;22(2):151-85.

68. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Jost L, Pentheroudakis G. Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 5:v194-7.

69. Coit DG, Andtbacka R, Anker CJ, Bichakjian CK, Carson WE, 3rd, Daud A, et al. Melanoma. J Natl Compr Canc Netw. 2012;10(3):366-400.

70. Bogenrieder T, Herlyn M. The molecular pathology of cutaneous melanoma. Cancer Biomark. 2011;9(1-6):267-86.

71. Longvert C, Larue L. BRAF: biologie et fonction. Correspondance en Onco-Théranostic. 2012;1:14-8.

72. Brose MS, Volpe P, Feldman M, Kumar M, Rishi I, Gerrero R, et al. BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma. Cancer Res. 2002;62(23):6997-7000.

73. Jakob JA, Basset RL, Ng CS, Lazar AJF, Alvarado GC. Clinical characteristics and outcomes associated with braf and nras mutations in metastatic melanoma. J Clin Oncol. 2011;29(suppl; abstr. 8500).

74. Nikolaou VA, Stratigos AJ, Flaherty KT, Tsao H. Melanoma: new insights and new therapies. J Invest Dermatol. 2012;132(3 Pt 2):854-63.

75. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature. 2002;417(6892):949-54.

76. VIDALpro. Nexavar 2012. Disponible sur: http://www.vidalpro.net/Medicaments/Front/recherchemedic.asp?site=2&cartouche=17&id=210637&lib=NEXAVAR+200+mg+cp+pellic+%3A+4Plq%2F28&type=pa_spe. Dernière consultation le 23 septembre 2012

77. Mangana J, Levesque MP, Karpova MB, Dummer R. Sorafenib in melanoma. Expert Opin Investig Drugs. 2012;21(4):557-68.

78. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363(9):809-19.

79. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. N Engl J Med. 2012;366(8):707-14.

80. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med. 2011;364(26):2507-16.

81. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2012;380(9839):358-65.

82. Menzies AM, Long GV, Murali R. Dabrafenib and its potential for the treatment of metastatic melanoma. Drug Des Devel Ther. 2012;6:391-405.

83. Wagle N, Emery C, Berger MF, Davis MJ, Sawyer A, Pochanard P, et al. Dissecting therapeutic resistance to RAF inhibition in melanoma by tumor genomic profiling. J Clin Oncol. 2011;29(22):3085-96.

84. Nazarian R, Shi H, Wang Q, Kong X, Koya RC, Lee H, et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. Nature. 2010;468(7326):973-7.

85. Johannessen CM, Boehm JS, Kim SY, Thomas SR, Wardwell L, Johnson LA, et al. COT drives resistance to RAF inhibition through MAP kinase pathway reactivation. Nature. 2010;468(7326):968-72.

86. Infante JR, Fecher LA, Falchook GS, Nallapareddy S, Gordon MS, Becerra C, et al. Safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and efficacy data for the oral MEK inhibitor trametinib: a phase 1 dose-escalation trial. Lancet Oncol. 2012;13(8):773-81.

87. Falchook GS, Lewis KD, Infante JR, Gordon MS, Vogelzang NJ, Demarini DJ, et al. Activity of the oral MEK inhibitor trametinib in patients with advanced melanoma: a phase 1 dose-escalation trial. Lancet Oncol. 2012;13(8):782-9.

88. Eggermont AM, Schadendorf D. Melanoma and immunotherapy. Hematol Oncol Clin North Am. 2009;23(3):547-64, ix-x.

89. Blanchard T, Srivastava PK, Duan F. Vaccines against advanced melanoma. Clin Dermatol. 2013;31(2):179-90.

90. Le Gal F. Traitement du mélanome: immunothérapie cellulaire. Med Ther. 2000;6(6):487-93.

91. Merelli B, Massi D, Cattaneo L, Mandala M. Targeting the PD1/PD-L1 axis in melanoma: Biological rationale, clinical challenges and opportunities. Crit Rev Oncol Hematol. 2013.

92. Robert C, Ghiringhelli F. What is the role of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma? Oncologist. 2009;14(8):848-61.

93. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363(8):711-23.

94. Ileana E, Champiat S, Soria JC. [Immune-checkpoints: the new anti-cancer immunotherapies]. Bull Cancer. 2013;100(6):601-10.

95. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med. 2012;366(26):2443-54.

96. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. N Engl J Med. 2013;369(2):134-44.

97. Circulaire N°DHOS/INCA/MOPRC/2006/475 du 7 novembre 2006 relative au soutien apporté par l'Institut national du cancer à l'organisation des essais cliniques en cancérologie.

98. LEEM. Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale - Enquête 2012. Disponible sur: http://www.leem.org/sites/default/files/Enquete-Attractivite-2012.pdf. Dernière consultation le 19 octobre 2013

99. Proposion de Réglement du Parlement Européen et du conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la Directive 2001/20/CE.

100. ANSM. Formation des investigateurs - "Référentiel" général de contenu d'une formation à la recherche clinique sur le médicament pour les investigateurs. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Formation-des-investigateurs/(offset)/2. Dernière consultation le 19 octobre 2013

101. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Les missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI). Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/les-missions-d-enseignement-de-recherche-de-reference-et-d-innovation-merri.html. Dernière consultation le 19 octobre 2013

Annexes

Annexe 1 : Code de Nuremberg[12]

Permissible Medical Experiments

The great weight of the evidence before us is to the effect that certain types of medical experiments on human beings, when kept within reasonably well-defined bounds, conform to the ethics of the medical profession generally. The protagonists of the practice of human experimentation justify their views on the basis that such experiments yield results for the good of society that are unprocurable by other methods or means of study. All agree, however, that certain basic principles must be observed in order to satisfy moral, ethical and legal concepts:

1. The voluntary consent of the human subject is absolutely essential.

This means that the person involved should have legal capacity to give consent; should be so situated as to be able to exercise free power of choice, without the intervention of any element of force, fraud, deceit, duress, over-reaching, or other ulterior form of constraint or coercion; and should have sufficient knowledge and comprehension of the elements of the subject matter involved as to enable him to make an understanding and enlightened decision. This latter element requires that before the acceptance of an affirmative decision by the experimental subject there should be made known to him the nature, duration, and purpose of the experiment; the method and means by which it is to be conducted; all inconveniences and hazards reasonably to be expected; and the effects upon his health or person which may possibly come from his participation in the experiment.

The duty and responsibility for ascertaining the quality of the consent rests upon each individual who initiates, directs or engages in the experiment. It is a personal duty and responsibility which may not be delegated to another with impunity.

2. The experiment should be such as to yield fruitful results for the good of society, unprocurable by other methods or means of study, and not random and unnecessary in nature.

3. The experiment should be so designed and based on the results of animal experimentation and a knowledge of the natural history of the disease or other problem under study that the anticipated results will justify the performance of the experiment.

4. The experiment should be so conducted as to avoid all unnecessary physical and mental suffering and injury.

[12] D'après: Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10. Nuremberg, October 1946–April 1949. Washington, D.C.: U.S. G.P.O, 1949–1953. Copié sur: http://www.ushmm.org/research/doctors/Nuremberg_Code.htm

5. No experiment should be conducted where there is an a priori reason to believe that death or disabling injury will occur; except, perhaps, in those experiments where the experimental physicians also serve as subjects.

6. The degree of risk to be taken should never exceed that determined by the humanitarian importance of the problem to be solved by the experiment.

7. Proper preparations should be made and adequate facilities provided to protect the experimental subject against even remote possibilities of injury, disability, or death.

8. The experiment should be conducted only by scientifically qualified persons. The highest degree of skill and care should be required through all stages of the experiment of those who conduct or engage in the experiment.

9. During the course of the experiment the human subject should be at liberty to bring the experiment to an end if he has reached the physical or mental state where continuation of the experiment seems to him to be impossible.

10. During the course of the experiment the scientist in charge must be prepared to terminate the experiment at any stage, if he has probably cause to believe, in the exercise of the good faith, superior skill and careful judgment required of him that a continuation of the experiment is likely to result in injury, disability, or death to the experimental subject.

Of the ten principles which have been enumerated our judicial concern, of course, is with those requirements which are purely legal in nature — or which at least are so clearly related to matters legal that they assist us in determining criminal culpability and punishment. To go beyond that point would lead us into a field that would be beyond our sphere of competence. However, the point need not be labored. We find from the evidence that in the medical experiments which have been proved, these ten principles were much more frequently honored in their breach than in their observance. Many of the concentration camp inmates who were the victims of these atrocities were citizens of countries other than the German Reich. They were non-German nationals, including Jews and "asocial persons", both prisoners of war and civilians, who had been imprisoned and forced to submit to these tortures and barbarities without so much as a semblance of trial. In every single instance appearing in the record, subjects were used who did not consent to the experiments; indeed, as to some of the experiments, it is not even contended by the defendants that the subjects occupied the status of volunteers. In no case was the experimental subject at liberty of his own free choice to withdraw from any experiment. In many cases experiments were performed by unqualified persons; were conducted at random for no adequate scientific reason, and under revolting physical conditions. All of the experiments were conducted with unnecessary suffering and injury and but very little, if any, precautions were taken to protect or safeguard the human subjects from the possibilities of injury, disability, or death. In every one of the experiments the subjects experienced extreme pain or torture, and in most of them they suffered permanent injury, mutilation, or death, either as a direct result of the experiments or because of lack of adequate follow-up care.

Obviously all of these experiments involving brutalities, tortures, disabling injury, and death were performed in complete disregard of international conventions, the laws and customs of war, the general principles of criminal law as derived from the criminal laws of

all civilized nations, and Control Council Law No. 10. Manifestly human experiments under such conditions are contrary to "the principles of the law of nations as they result from the usages established among civilized peoples, from the laws of humanity, and from the dictates of public conscience."

Whether any of the defendants in the dock are guilty of these atrocities is, of course, another question.

Under the Anglo-Saxon system of jurisprudence every defendant in a criminal case is presumed to be innocent of an offense charged until the prosecution, by competent, credible proof, has shown his guilt to the exclusion of every reasonable doubt. And this presumption abides with the defendant through each stage of his trial until such degree of proof has been adduced. A "reasonable doubt" as the name implies is one conformable to reason — a doubt which a reasonable man would entertain. Stated differently, it is that state of a case which, after a full and complete comparison and consideration of all the evidence, would leave an unbiased, unprejudiced, reflective person, charged with the responsibility for decision, in the state of mind that he could not say that he felt an abiding conviction amounting to a moral certainty of the truth of the charge.

If any of the defendants are to be found guilty under counts two or three of the indictment it must be because the evidence has shown beyond a reasonable doubt that such defendant, without regard to nationality or the capacity in which he acted, participated as a principal in, accessory to, ordered, abetted, took a consenting part in, or was connected with plans or enterprises involving the commission of at least some of the medical experiments and other atrocities which are the subject matter of these counts. Under no other circumstances may he be convicted.

Before examining the evidence to which we must look in order to determine individual culpability, a brief statement concerning some of the official agencies of the German Government and Nazi Party which will be referred to in this judgment seems desirable.

Annexe 2 : Classification TNM AJCC 2009

American Joint Committee on Cancer

Melanoma of the Skin Staging

7th EDITION

Definitions

Primary Tumor (T)

- **TX** Primary tumor cannot be assessed (for example, curettaged or severely regressed melanoma)
- **T0** No evidence of primary tumor
- **Tis** Melanoma in situ
- **T1** Melanomas 1.0 mm or less in thickness
- **T2** Melanomas 1.01–2.0 mm
- **T3** Melanomas 2.01–4.0 mm
- **T4** Melanomas more than 4.0 mm

NOTE: a and b subcategories of T are assigned based on ulceration and number of mitoses per mm^2, as shown below:

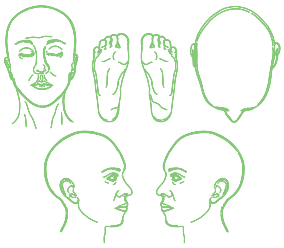
T CLASSIFICATION	THICKNESS (mm)	ULCERATION STATUS/MITOSES
T1	≤1.0	a: w/o ulceration and mitosis <1/mm^2 b: with ulceration or mitoses ≥1/mm^2
T2	1.01–2.0	a: w/o ulceration b: with ulceration
T3	2.01–4.0	a: w/o ulceration b: with ulceration
T4	>4.0	a: w/o ulceration b: with ulceration

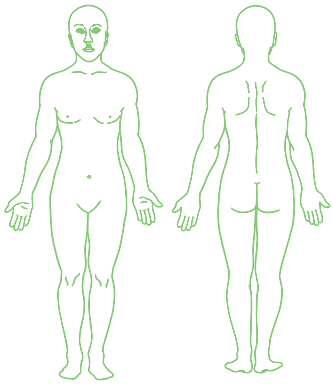
Regional Lymph Nodes (N)

- **NX** Patients in whom the regional nodes cannot be assessed (for example, previously removed for another reason)
- **N0** No regional metastases detected
- **N1-3** Regional metastases based upon the number of metastatic nodes and presence or absence of intralymphatic metastases (in transit or satellite metastases)

NOTE: N1–3 and a–c subcategories assigned as shown below:

N CLASSIFICATION	NO. OF METASTATIC NODES	NODAL METASTATIC MASS
N1	1 node	a: micrometastasis[1] b: macrometastasis[2]
N2	2–3 nodes	a: micrometastasis[1] b: macrometastasis[2] c: in transit met(s)/satellite(s) *without* metastatic nodes
N3	4 or more metastatic nodes, or matted nodes, or in transit met(s)/satellite(s) with metastatic node(s)	





Distant Metastatis (M)

- **M0** No detectable evidence of distant metastases
- **M1a** Metastases to skin, subcutaneous, or distant lymph nodes
- **M1b** Metastases to lung
- **M1c** Metastases to all other visceral sites or distant metastases to any site combined with an elevated serum LDH

NOTE: Serum LDH is incorporated into the M category as shown below:

M CLASSIFICATION	SITE	SERUM LDH
M1a	Distant skin, subcutaneous, or nodal mets	Normal
M1b	Lung metastases	Normal
M1c	All other visceral metastases	Normal
	Any distant metastasis	Elevated

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS

Clinical Staging[3]				Pathologic Staging[4]			
Stage 0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
Stage IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
Stage IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
Stage IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
Stage III	Any T	≥ N1	M0	IIIA	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				IIIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
				IIIC	T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
					Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1	IV	Any T	Any N	M1

Notes

[1] Micrometastases are diagnosed after sentinel lymph node biopsy and completion lymphadenectomy (if performed).

[2] Macrometastases are defined as clinically detectable nodal metastases confirmed by therapeutic lymphadenectomy or when nodal metastasis exhibits gross extracapsular extension.

[3] Clinical staging includes microstaging of the primary melanoma and clinical/radiologic evaluation for metastases. By convention, it should be used after complete excision of the primary melanoma with clinical assessment for regional and distant metastases.

[4] Pathologic staging includes microstaging of the primary melanoma and pathologic information about the regional lymph nodes after partial or complete lymphadenectomy. Pathologic Stage 0 or Stage IA patients are the exception; they do not require pathologic evaluation of their lymph nodes.

Financial support for AJCC 7th Edition Staging Posters provided by the American Cancer Society

Copyright 2009 American Joint Committee on Cancer • Printed with permission from the AJCC.

Annexe 3 : Plaquette dépistage mélanome patient

Il existe d'autres types de cancers de la peau

On les appelle **les carcinomes.** Ce sont les plus fréquents, mais ils sont facilement guérissables dans la majorité des cas. Non traités à temps, ils peuvent cependant entraîner des conséquences sérieuses. Ils apparaissent le plus souvent après 50 ans, sur les parties découvertes du corps (visage, cou, épaules, avant-bras, mains…).

Une plaie qui ne cicatrise pas, un bouton ou une croûte qui persiste et se modifie doivent vous conduire à demander un avis médical.

Protégez-vous des UV, c'est la meilleure prévention

L'exposition excessive aux rayons ultraviolets est à l'origine de la grande majorité des cancers de la peau. Pour limiter les risques face au soleil, adoptez **quelques réflexes simples de protection :**

- Évitez le soleil entre 12 h et 16 h.
- Couvrez-vous avec des vêtements, un chapeau et des lunettes de soleil.
- Recherchez l'ombre le plus possible.
- À défaut de vêtements, appliquez une crème solaire haute protection en grande quantité et renouvelez souvent l'opération.
- Protégez particulièrement vos enfants et apprenez-leur à se protéger.

Les ultraviolets artificiels sont eux aussi dangereux pour votre peau : **évitez de recourir aux cabines de bronzage.** Si vous avez moins de 18 ans, leur usage vous est interdit.

Face au mélanome, il y a des moyens pour agir

- **Surveiller votre peau,** en particulier si vous êtes sujet à risque.
- **Être vigilant à tout changement d'aspect de vos grains de beauté** et consulter au moindre doute.
- En parler avec **votre médecin traitant ou votre dermatologue.**

Pour en savoir plus, rendez-vous sur www.e-cancer.fr ou appelez :

CANCERINFO 0810 810 821
prix d'un appel local

Société Française de Dermatologie

Sndv

Contre le cancer — La Ligue 101 comités — pour la vie

Liberté • Égalité • Fraternité — République Française — Ministère chargé de la santé

Institut National du Cancer

NATIVALE - R.C.S. Paris B 378 899 363. Ne pas jeter sur la voie publique. INCa - SIREN : 187 512 777 - décembre 2011 - DEPMEL2011

Détection précoce du mélanome

» Grain de beauté ou mélanome ? Comment faire la différence.

Apprenez à surveiller votre peau et consultez au moindre doute.

www.e-cancer.fr

Institut National du Cancer

Le diagnostic précoce, meilleure chance de guérison

Le mélanome est le cancer de la peau le plus grave. Lorsqu'il est détecté tôt à un stade peu développé, il peut la plupart du temps être guéri.

En revanche, en cas de diagnostic tardif, les traitements existants sont beaucoup moins efficaces. Or, quelques mois peuvent suffire pour qu'un mélanome devienne très agressif et s'étende à d'autres parties du corps (métastases).

Agir rapidement est donc vital, c'est pourquoi il est important de surveiller sa peau.

Quel est votre risque ?

Tout le monde est susceptible de développer un mélanome et on peut être touché à tout âge, même jeune. Cependant, **nous ne sommes pas tous égaux face à ce risque.**

Surveillez particulièrement votre peau si :

- vous avez la peau claire, les cheveux blonds ou roux et vous bronzez difficilement ;
- vous avez de nombreuses taches de rousseur ;
- vous avez de nombreux grains de beauté (≥ 40) ;
- vous avez des grains de beauté larges (+ de 5 mm) et irréguliers ;
- vous avez ou des membres de votre famille ont déjà eu un mélanome ;
- vous avez reçu des coups de soleil sévères pendant l'enfance ou l'adolescence ;
- vous avez vécu longtemps dans un pays de forte exposition solaire ;
- votre mode de vie (profession ou activité de loisir) donne lieu à des expositions solaires intenses.

Les signes qui doivent vous alerter

Comment faire la différence entre un grain de beauté (bénin) et un mélanome (malin) ? Voici les trois éléments à retenir :

- **Repérez le grain de beauté différent des autres**

Tous les grains de beauté d'une même personne se ressemblent. Celui qui n'est pas comme les autres doit donc attirer votre attention (principe du « vilain petit canard »).

- **Soyez vigilant à tout changement**

Une nouvelle tache brune qui apparaît sur votre peau (cas le plus fréquent) ou un grain de beauté qui change d'aspect rapidement (dans sa forme, sa taille, sa couleur ou son épaisseur) doivent vous alerter.

- **Aidez-vous de la règle ABCDE**

Pour reconnaître les signes suspects, entraînez votre œil avec des photographies et gardez à l'esprit les critères de la règle « ABCDE ».

BÉNIN (PAS INQUIÉTANT) — **MALIN** (INQUIÉTANT)

- A comme **Asymétrie**

Grain de beauté de forme ni ronde ni ovale, dont les couleurs et les reliefs ne sont pas régulièrement répartis autour du centre.

- B comme **Bords irréguliers**

Bords déchiquetés, mal délimités.

- C comme **Couleur non homogène**

Présence désordonnée de plusieurs couleurs (noir, bleu, marron, rouge ou blanc).

- D comme **Diamètre**

Diamètre en augmentation.

- E comme **Évolution**

Changement rapide de taille, de forme, de couleur ou d'épaisseur.

Crédit photo : Service dermatologique de l'Institut Gustave Roussy, Dr Michel Le Maître, Dr Philippe Deshayes, Dr Georges Reuter.

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

Qui consulter et à quelle fréquence ?

Si vous repérez une tache suspecte sur votre peau ou si vous présentez certains facteurs de risque, consultez votre médecin traitant. Il vous orientera si besoin vers un dermatologue.

C'est le dermatologue qui est expert pour réaliser l'examen clinique de la peau, confirmer ou non une suspicion de mélanome et retirer une lésion suspecte si nécessaire.

La fréquence de la surveillance doit être évaluée avec votre dermatologue. Pour les personnes « à risque », il est généralement recommandé :

- d'effectuer **un auto-examen de la peau par trimestre,**
- de se faire examiner par **un dermatologue une fois par an.**

L'auto-examen de la peau

Si vous êtes sujet à risque, votre dermatologue vous formera à la pratique de l'auto-examen.

Il s'agit d'observer attentivement sa peau nue de la tête aux pieds, de face et de dos, sans oublier les zones peu visibles où peut se cacher un mélanome (oreilles, ongles, plante des pieds, espaces entre les doigts, organes génitaux…).

Le dépistage un examen simple et indolore

Les dermatologues le pratiquent tous les jours dans leur cabinet. C'est **un examen visuel complet de la peau** destiné à repérer les taches ou grains de beauté pouvant faire suspecter un cancer.

Le dermatologue peut s'aider d'un appareil d'optique grossissant, le dermoscope. Chez les personnes ayant de nombreux grains de beauté, il peut aussi prendre des photographies.

S'il identifie une tache suspecte, il propose alors soit de la surveiller, soit de la retirer sous anesthésie locale et de la faire analyser pour confirmer ou non le diagnostic.

Annexe 4 : Plaquette dépistage mélanome Médecin généraliste

Détection précoce des cancers de la peau

Document à l'usage des Médecins Généralistes

Pour prévenir et détecter précocément les cancers de la peau, il est important de bien connaître les facteurs de risque et les premiers signes d'alerte. Ce document a pour objectif de vous donner les éléments nécessaires pour agir en consultation.

IDENTIFICATION DES SUJETS A RISQUE ACCRU DE CANCER DE LA PEAU

LES 7 QUESTIONS À SE POSER

1/ A-t-il des cas d'ATCD personnels ou familiaux de cancers de la peau ?

2/ Bronze-t-il difficilement ou est-il sujet aux coups de soleil ?*

3/ Au cours de son enfance ou de son adolescence, a-t-il eu des coups de soleil avec brûlures au second degré (érythème + cloque) ?

4/ A-t-il beaucoup de naevi (≥40) ou des naevi larges (+ de 5mm) et irréguliers ?

5/ Utilise-t-il régulièrement les UV artificiels ? (cabines de bronzage)

6/ Exerce-t-il ou a-t-il exercé un métier exposé ? (marin, agriculteur, ouvrier du bâtiment, moniteur de sport,...)

7/ A-t-il une immunodépression qu'elle soit constitutionnelle ou acquise ? (traitement immunosuppresseur)

*en particulier les personnes ayant une peau très blanche ou claire, des cheveux roux, blonds ou châtains clairs, des yeux bleus, verts ou clairs à bruns ou présentant de nombreuses taches de rousseur.

Si votre patient(e) présente une de ces caractéristiques, il doit être considéré à risque de cancer de la peau et doit donc faire l'objet d'un suivi spécifique et/ou d'une consultation de dermatologie.

DES CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS À RISQUE

- **Protégez-vous du soleil et évitez les cabines de bronzage**
- **Auto examinez vous tous les 4 mois.**
- **Consultez au plus vite en cas de lésion douteuse.**

Vous pouvez notamment leur remettre des documents d'information prévus à cet effet. Pour commander gratuitement ces documents, rendez-vous sur : **www.inpes.sante.fr**

QUELQUES RÈGLES SIMPLES POUR LA DÉTECTION PRÉCOCE DES CANCERS DE LA PEAU

Il existe deux grands types de cancers de la peau : les carcinomes et les mélanomes.

DÉTECTION PRÉCOCE DES CARCINOMES CUTANÉS

Ces cancers sont plus courants mais moins graves que les mélanomes. Ils apparaissent le plus souvent après 50 ans, habituellement sur les parties découvertes du corps (visage, épaules, avant-bras, mains...)

Il existe deux types de carcinomes :

- **Les carcinomes basocellulaires** qui prennent le plus souvent l'aspect d'un bouton perlé en relief de couleur rouge ou rosé.
- **Les carcinomes épidermoïdes** qui prennent le plus souvent l'aspect de corne cutanée, de bourgeons, d'ulcérations.

De manière générale, ils prennent l'aspect d'une plaie qui ne cicatrise pas, d'un bouton ou d'une croûte qui persiste et se modifie. Ces signes doivent vous conduire à orienter votre patient vers un dermatologue.

DÉTECTION PRÉCOCE DES MÉLANOMES

La règle ABCDE vous permet de repérer les lésions suspectes de mélanome et ainsi d'orienter ces patients vers un dermatologue. Vous pouvez vous aider du tableau ci-dessous ainsi que de la banque d'images disponible sur le module de formation à la détection précoce des cancers de la peau en accès libre sur **www.e-cancer.fr.**

	IMAGE NORMALE	IMAGE SUSPECTE
A COMME ASYMÉTRIE : Grain de beauté de forme ni ronde ni ovale, dont les couleurs et les reliefs ne sont pas régulièrement répartis autour du centre.		
B COMME BORDS IRRÉGULIERS : Bords dentelés, mal délimités.		
C COMME COULEUR NON HOMOGÈNE : Présence de plusieurs couleurs (noir, bleu, marron, rouge ou blanc).		
D COMME DIAMÈTRE EN AUGMENTATION : En général supérieur à 6 mm.		
E COMME ÉVOLUTION : Toute tache pigmentée qui change d'aspect rapidement (forme, taille, épaisseur, couleur) est un signe d'alerte.		
+ PRINCIPE DU « VILAIN PETIT CANARD » : Il s'agit d'un grain de beauté ou d'une tâche qui se démarque des autres.		

Attention : la présence d'un ou plusieurs de ces critères n'implique pas obligatoirement un cancer cutané, mais doit vous conduire à orienter votre patient le plus rapidement possible vers un dermatologue.

DES OUTILS SONT DISPONIBLES POUR VOUS ET VOS PATIENTS

Pour vous, un module de formation sur la détection précoce des cancers de la peau en accès libre sur **www.e-cancer.fr**

Un document de référence explicitant la prise en charge optimale et le parcours de soin d'un patient atteint d'un mélanome. Ce document est téléchargeable sur **www.e-cancer.fr** ou sur **www.has-sante.fr**

Pour les patients, un dépliant d'information sur la détection précoce des cancers de la peau). Pour commander gratuitement ce document, rendez vous sur **www.e-cancer.fr/diffusion**

© France 2010 - Crédit Photos : Service dermatologique de l'Institut Gustave Roussy / Société Melody Healthcare - SIREN 187 512 777 - OUTPEAUMT10 - Ne pas jeter sur la voie publique.

Faculté de Pharmacie,
Université Joseph Fourier Grenoble I.

Serment de Galien

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

THESE SOUTENUE PAR : Laura ELMAN

TITRE : Essais cliniques et prise en charge du cancer : l'exemple du mélanome cutané

Résumé

Les cancers sont la principale cause de décès en France. Parmi eux, le mélanome cutané est un cancer particulièrement agressif pour la minorité des cas diagnostiqués à un stade avancé. Jusqu'à récemment, les traitements disponibles dans sa prise en charge n'avaient montré qu'une efficacité modérée et une tolérance médiocre. Mais depuis plusieurs années, les avancées de la recherche ont permis d'identifier de nouvelle cibles et le développement de nouveaux traitements, notamment des thérapies ciblées et d'immunothérapie.

Toutefois, le développement d'un nouveau médicament est long (plus de 15 ans) et coûteux. Les essais cliniques, dernière phase de ce développement, permettent d'obtenir des données d'efficacité et de sécurité nécessaires à la demande d'AMM. Dans des pathologies aussi graves que le cancer, et dans cet exemple du mélanome cutané avancé ou métastatique, ils représentent également l'opportunité pour les patients d'accéder plus précocement à des traitements innovants, et ont une place non négligeable dans la stratégie de prise en charge de la maladie.

Aujourd'hui la recherche clinique est mondialisée et une réelle compétition existe entre les pays pour la réalisation d'essais cliniques sur leur territoire. Si la France actuellement attractive en oncologie, sa position générale reste tendue dans la compétition. Des démarches sont mises en place ou en cours pour soutenir la recherche clinique européenne et française, afin de pouvoir continuer à offrir aux patients la possibilité de bénéficier le plus tôt possible de l'innovation, mais également de générer des données applicables à la population française, et maintenir un investissement sur le territoire.

Mots clés

Essais cliniques – mélanome cutané – thérapies ciblées – immunothérapie – attractivité