



HAL
open science

Nivolumab : une avancée majeure en immunothérapie dans le traitement du mélanome cutané métastatique

Sandrine Thomas Gallice

► **To cite this version:**

Sandrine Thomas Gallice. Nivolumab : une avancée majeure en immunothérapie dans le traitement du mélanome cutané métastatique . Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01565859

HAL Id: dumas-01565859

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01565859>

Submitted on 20 Jul 2017

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.

**Nivolumab : une avancée majeure en
immunothérapie dans le traitement du mélanome
cutané métastatique**

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 6 juillet 2017

PAR

Mme THOMAS épouse GALLICE Sandrine

Née le 28 janvier 1972

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Philippe PICCERELLE

Membres : Monsieur le Docteur Pascal PRINDERRE
Monsieur le Docteur Laurent DIDDEN

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen : Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens : M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission : M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
Conseiller du Doyen : M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires : M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
Professeurs émérites : M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
Professeurs honoraires : M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI,
Chef des Services Administratifs : Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet : Mme Sandrine NOURIAN
Responsable de la Scolarité : Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Nathalie BARDIN
Mme Dominique ARNOUX
Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Sylvie COINTE

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. Henri PORTUGAL
Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY
Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARD

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS
Mme Valérie MAHIOU-LEDDER
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1^{er} décembre 2015

REMERCIEMENTS

Cela fait quelques années que je me suis éloignée de mon métier de pharmacien d'officine, les parcours de la vie sont parfois sinueux, mais les opportunités m'ont ramenée à ma formation première.

Je tiens à remercier très chaleureusement le Professeur Philippe Piccerelle pour son soutien professionnel, amical et tellement humain sans qui la soutenance de cette thèse n'aurait pas été possible.

Je remercie tous les membres du jury avec une pensée particulière pour mon cher ancien binôme Monsieur le docteur Laurent Didden avec qui j'ai tellement de bons souvenirs depuis les bancs de la faculté de Marseille.

A tous mes amis de Paris, Londres et Marseille qui m'accompagnent, me conseillent aussi parfois.

A ma famille, Bonne maman, Gilles, Agnès, Denis, Jacques, Catherine pour leur soutien, leur amour permanent mais discret.

A mes sœurs Bénédicte, Domitille, et particulièrement Laetitia qui a été d'un soutien indéfectible dans les moments de doute...

A mon Sébastien, mon alter ego, qui m'épaulé, m'encourage de tout son amour.

Et à mes amours, mes filles, Charlotte Capucine et Chléo qui nous émerveillent par leur parcours, leur affection, les moments doux passés ensemble de plus en plus rares mais tellement agréables.

« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE PPROBATION, NI
IMPROBATION AUX OPINIONS ÉMISES DANS LES THÈSES. CES
OPINIONS DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES À LEURS
AUTEURS. »

TABLE DES MATIERES

I. ANATOMIE DE LA PEAU	7
A. Structure de la peau	7
1) L'épiderme	8
2) Le derme.....	11
3) L'hypoderme	12
B. Zoom sur la mélanogenèse	12
C. Les types de peau.....	14
II. LES TUMEURS DE LA PEAU	15
A. Les tumeurs bénignes de la peau	15
B. Les tumeurs malignes de la peau.....	15
1) Les carcinomes cutanés.....	15
a. Carcinomes basocellulaires.....	15
b. Carcinomes épidermoïdes cutanés (ou spinocellulaires).....	17
2) Les mélanomes cutanés.....	18
III. LE MELANOME CUTANE METASTATIQUE	19
A. Epidémiologie.....	19
B. Aspects cliniques.....	20
C. Diagnostic	23
1) Examen de peau	23
2) Exérèse diagnostique	24
3) Bilan d'extension	26
D. Différentes formes de mélanomes cutanés	27
1) Mélanome superficiel extensif	27
2) Mélanome nodulaire	27
3) Mélanome acro-lentigineux	27
4) Mélanome de Dubreuil	28
E. Facteurs de risques	29
1) Facteurs de risque externes	29
2) Facteurs de risque internes	32
a. Phototypes	32
b. Les grains de beauté (nævi)	32
c. Le nævus pigmentaire congénital (ou nævus à mélanocytes congénital)33	
d. Antécédents	33
e. Maladies héréditaires	34

f. immunodépression	35
g. Autres.....	35
F. Pronostic / Evolution	35
1) Indice de Breslow	37
2) Classification révisée pTNM (Tumor, Node, Metastasis)	38
a. Paramètre T= Caractéristiques de la tumeur primaire	38
b. Paramètre N= Atteinte des ganglions lymphatiques et présence de métastases « en transit »	39
c. Paramètre M = Présence de métastases à distance.....	39
3) Classification AJCC (American Joint Committee on Cancer)	40
4) Au-delà de la stadification	43
5) Taux de survie	43
G. Traitements	45
1) Exérèse chirurgicale de la tumeur primitive	46
2) Technique du ganglion sentinelle.....	46
3) Traitements médicamenteux	47
a. Immunothérapies / traitements adjuvants	47
b. Chimiothérapie	48
c. Thérapies ciblées	49
4) Radiothérapie	51
5) Stratégies thérapeutiques.....	51
H. Suivi patients.....	53
IV. L'immuno-oncologie, une avancée majeure dans le traitement des cancers	55
A. Un peu d'histoire	55
B. Principes de l'immuno-oncologie.....	57
C. Deux modes d'actions des immunothérapies.....	59
1) Anti-CTLA4	59
2) Les antis PD1	59
V. NIVOLUMAB (OPDIVO®).....	62
A. Indications	62
B. Caractéristiques essentielles.....	63
1) Classe thérapeutique.....	63
2) Composition.....	63
3) Forme pharmaceutique	63
4) Prescription, posologie et mode d'administration.....	64
a. En monothérapie.....	65
b. En association avec ipilimumab	66
5) Prix.....	67
C. Mécanisme d'action	67

D.	Pharmacocinétique	69
E.	Efficacité et Tolérance du nivolumab dans le traitement du mélanome.....	70
1)	Efficacité du nivolumab dans le traitement du mélanome avancé	70
a.	Etude CA209037.....	70
b.	Etude CA209066.....	73
c.	Etude CA209067.....	76
2)	Profil de tolérance du nivolumab	80
a.	Profil de tolérance générale	80
b.	Effets indésirables d'origine immunologique	82
c.	Tolérance post marketing.....	87
3)	Evaluation du rapport bénéfice/risque et apport de la molécule	88
F.	Plan de gestion des risques.....	89
G.	Développement en cours de nivolumab.....	92
VI.	Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients atteints de mélanome et dans le suivi des thérapies anticancéreuses	94
VII.	Préventions contre le mélanome	97
A.	Prévention primaire	97
1)	Exposition solaire	97
B.	Prévention secondaire.....	99
1)	Dépistage systématique et éducation	99
2)	Auto-dépistage.....	99
CONCLUSION	100
BIBLIOGRAPHIE	102
ANNEXE I: ECOG	108
ANNEXE II - Critères RECIST version 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)	109
ANNEXE III : recommandations de prise en charge des EI d'origine immunologiques	114

INDEX DES SCHEMAS

Figure 1:	Les différentes couches de la peau	7
Figure 2 :	Schéma des couches de l'épiderme	8
Figure 3 :	Coupe histologique de l'épiderme	9
Figure 4 :	Unité épidermique de mélanisation	10
Figure 5 :	Schéma du derme.....	11
Figure 6 :	Schéma de l'hypoderme	12
Figure 7 :	Mélanogenèse	13
Figure 8 :	Photo d'un carcinome basocellulaire	16
Figure 9:	Photo d'un Carcinome épidermoïde cutané	18
Figure 10 :	Classement des cancers par incidence estimée en 2012 en France métropolitaine par localisations selon le sexe	19
Figure 11 :	Biopsie au poinçon.....	25
Figure 12 :	Biopsie elliptique à l'aide d'une lame incurvée.....	25
Figure 13 :	Mélanome superficiel extensif.....	28
Figure 14 :	Mélanome nodulaire	28
Figure 15 :	Mélanome acro-lentigineux.....	28
Figure 16 :	Mélanome de Dubreuil.....	28
Figure 17 :	Spectre électromagnétique des rayonnements.....	29
Figure 18 :	Altérations de la réparation cellulaire sous l'influence des UV..	31
Figure 19 :	Grand nævus congénital	33
Figure 20 :	Nævus congénital géant	33
Figure 21 :	Différents formes d'évolution de mélanomes en fonction du temps	36
Figure 22 :	Détermination de l'indice de Breslow	37
Figure 23 -	Stades selon classification AJCC.....	42
Figure 24 :	correspondance indice de Clark et indice de Breslow.....	42
Figure 25 -	Recommandation de prise en charge des patients atteints de mélanome cutané	52
Figure 26–	Histoire de l'immuno-oncologie	56
Figure 27–	Rôle du système immunitaire dans le développement des cancers	58
Figure 28 –	Mécanisme d'action anti-CTLA4 (ipilimumab)	59
Figure 29 -	Mécanisme d'action des anti-PD1 (nivolumab et pembrolizumab)	60
Figure 30 –	Evolution tumorale après 108 semaines de traitement par immunothérapie	61
Figure 31 :	Schéma posologique du Nivolumab en monothérapie.....	65
Figure 32 :	Schéma posologique du nivolumab en association avec ipilimumab.....	66
Figure 33-	Inhibition du système immunitaire par la liaison PD-1 à leur récepteur dans l'environnement micro-tumoral.....	68
Figure 34 –	Survie globale (étude CA209066)	76
Figure 35 –	Résultats survie sans progression (étude CA209067)	79

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les différents phototypes	14
Tableau 2 : Règle ABCDE	22
Tableau 3 - Longueur d'onde des différents types d'UV	30
Tableau 4 - Classification TNM – Paramètre T	38
Tableau 5 - Classification TNM – Paramètre N	39
Tableau 6 - Classification TNM – Paramètre M	39
Tableau 7 - Classification AJCC mélanome cutané	41
Tableau 8 - Taux de survie selon indice de Breslow	44
Tableau 9 - Stratégies thérapeutiques en fonction du stade du mélanome cutané	45
Tableau 10 - Traitements disponibles pour le traitement des patients atteints de mélanome	50
Tableau 11 - Recommandations du suivi des patients	54
Tableau 12 - Résultats d'efficacité du nivolumab – Etude CA209037	72
Tableau 13 - Résultats d'efficacité du nivolumab – Etude CA209066	75
Tableau 14 - Résultats d'efficacité de l'étude CA209067	78
Tableau 15 - Profil de tolérance générale observée dans les essais cliniques CA209066, CA209067 et CA209037	81
Tableau 16 - Plan de Gestion des risques du nivolumab - Risques importants identifiés et potentiels et informations manquantes	90

INTRODUCTION

La peau est un organe majeur de protection de notre corps. Elle est aussi le reflet de notre santé intérieure.

Depuis l'apparition de la mode de la "peau bronzée" au début du XXIème siècle, comme signe de bonne santé, on constate une prolifération des cancers de la peau.

Chaque année, on recense 132 000 cas de cancers de la peau (données OMS) ; seulement 4% sont des mélanomes, mais ils représentent 80% des décès par cancer cutané. On observe une augmentation de 3 à 7 % d'incidence surtout chez la population blanche.

Les pouvoirs publics ont déployé un plan d'attaque face à cette croissance non maîtrisée ; la prise en charge du mélanome dans plan cancer 2014-2019 reste encore une priorité dans le dernier rapport de l'INCa de 2017. (1)

Le dépistage et la stadification de la maladie sont primordiaux puisqu'ils vont définir les conduites à tenir en termes de suivis et de traitement.

Face à cette maladie, les stratégies thérapeutiques sont multiples : chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie et depuis les années 50, l'immuno-oncologie s'est développée et devient de plus en plus spécifique.

Parmi la vingtaine de molécules aujourd'hui disponible, nivolumab apporte un bénéfice important face à un risque majeur de décès par mélanome non résecable ou métastatique.

nivolumab a permis pour la première fois de mettre en évidence le rôle majeur de la liaison PD1-PDL1 dans le phénomène d'échappement tumoral.

Nous allons montrer l'intérêt de ce traitement mais aussi ses inconvénients liés principalement à la maîtrise des effets secondaires.

Avec tous ces traitements de choix de plus en plus efficaces, il ne faut pas négliger l'importance du rôle du pharmacien d'officine (parmi les autres acteurs de santé) dans la prévention du mélanome et le suivi des traitements anti-cancéreux.

I. ANATOMIE DE LA PEAU

A. Structure de la peau

La peau a une structure complexe. Elle recouvre l'ensemble du corps humain avec un poids d'environ 4 kilos (pour une personne de 70 kilos). Son épaisseur varie en moyenne de 0,5 à 3 millimètres selon les parties du corps (2). Elle est plus fine chez l'homme que chez la femme mais avec le vieillissement son épaisseur diminue de 6% tous les 10 ans.

Elle se subdivise en 3 régions superposées de l'extérieur vers l'intérieur :

- **l'épiderme** : épithélium non vascularisé
- **le derme** : tissus conjonctifs richement vascularisés
- **l'hypoderme** : tissus conjonctifs richement vascularisés

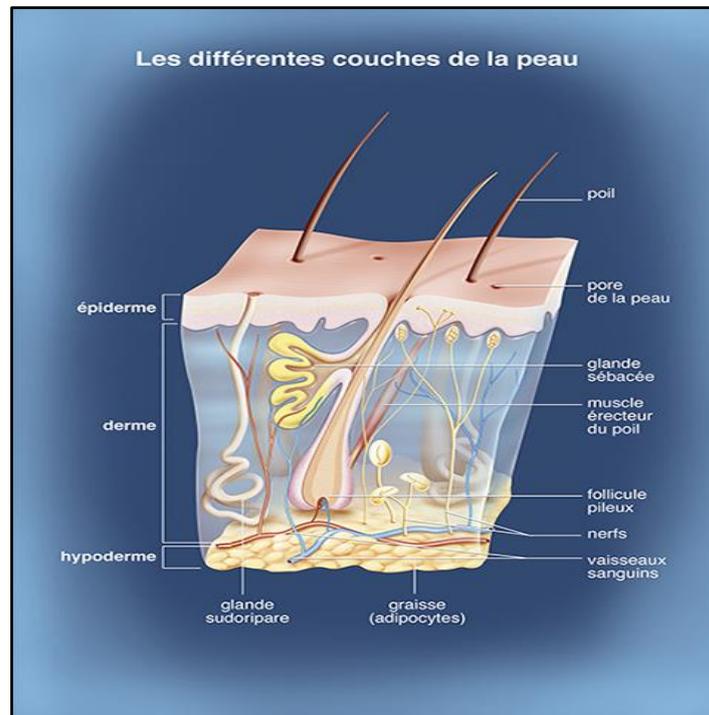


Figure 1: Les différentes couches de la peau (2)

1) L'épiderme

Enveloppe externe de la peau, l'épiderme est un épithélium de revêtement, stratifié, pavimenteux et orthokératosique c'est-à-dire constitué de cellules qui produisent de la kératine normale. Comme tout épithélium, il n'est pas vascularisé. Son rôle principal est de protéger le corps des agressions extérieures comme les ultraviolets (UV).

Il est lui-même composé de la couche cornée, de la couche épineuse et de la couche basale (de l'extérieur vers l'intérieur) (Figure 2).

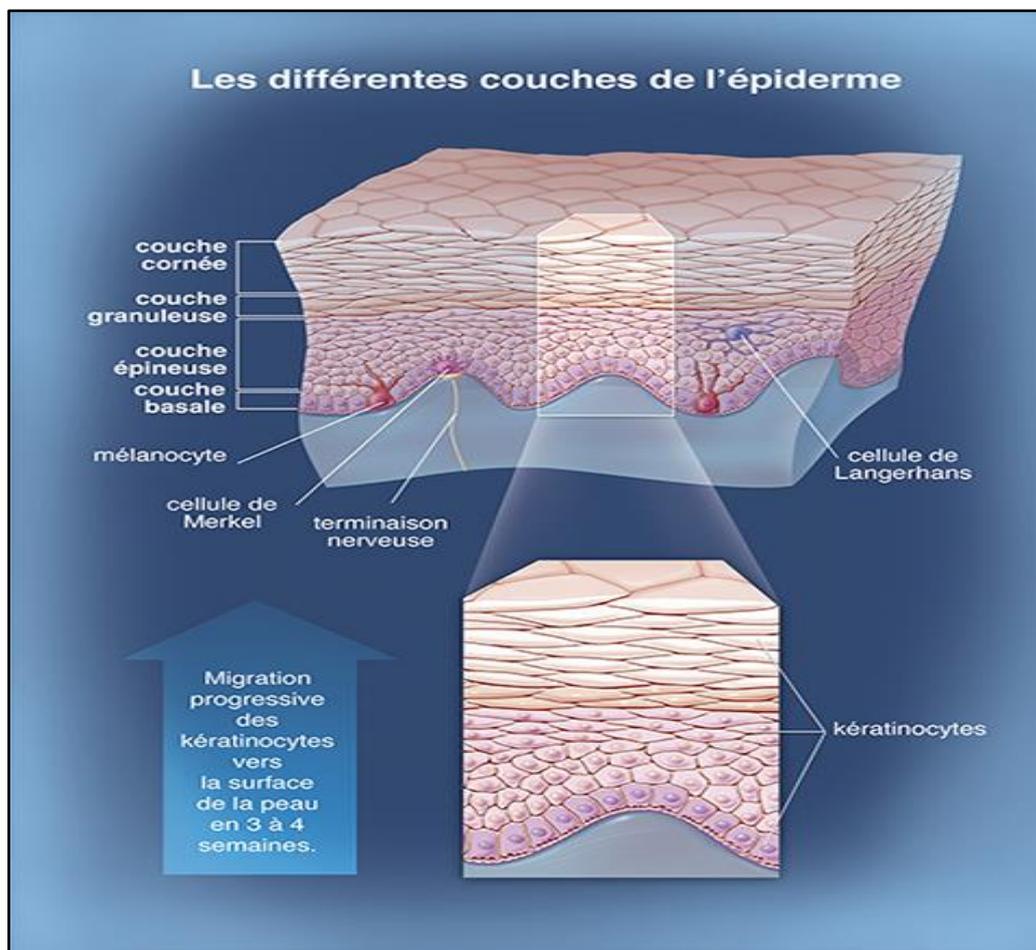


Figure 2 : Schéma des couches de l'épiderme

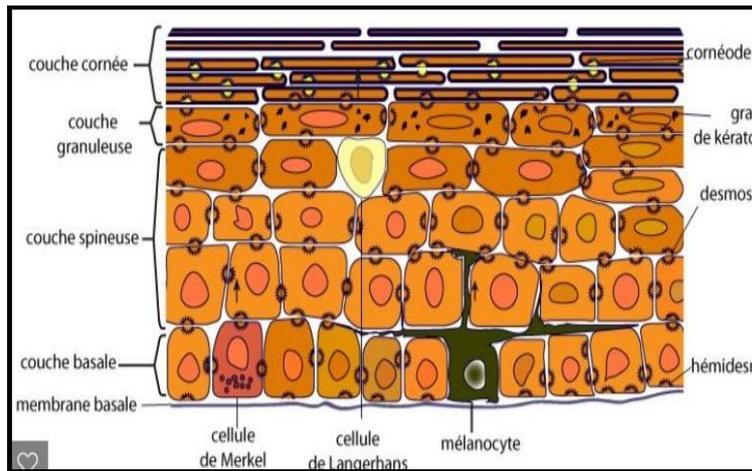


Figure 3 : Coupe histologique de l'épiderme

L'épiderme est constitué de quatre types de cellules (2) (3):

- **Kératinocytes** : représentent 80% des cellules de l'épiderme. Ces cellules anucléés prennent naissance dans la couche basale, et migrent en 3 ou 4 semaines vers la couche cornée où elles vont mourir et prendre la forme d'écailles (ou squames). Les kératinocytes contiennent une protéine, la kératine, constituant principal de la couche cornée, qui aide à protéger la peau contre les agressions extérieures.
- **Mélanocytes** : représentent la 2ème grande population cellulaire de l'épiderme (13 %). Ils se situent au niveau de la couche basale. On les retrouve dans le follicule pileux du derme, dans les muqueuses oropharyngées et génitales et dans l'iris. La différenciation des mélanoblastes en mélanocytes se produit entre la 8e et la 14e semaine de la vie intra-utérine. À la naissance le bébé n'a pas de mélanocytes actifs donc aucun grain de beauté. Les mélanoblastes, cellules inactives, qui ne pigmentent pas la peau vont donner lors des futures expositions solaires les grains de beauté. Les mélanocytes sont des cellules dendritiques avec des prolongements cytoplasmiques. Grâce à ses derniers, un mélanocyte est en contact avec trente-six kératinocytes. Par conséquent, un mélanome pigmente 36 kératinocytes : cela forme une unité de kératinisation (cf. Fig.4) (3)

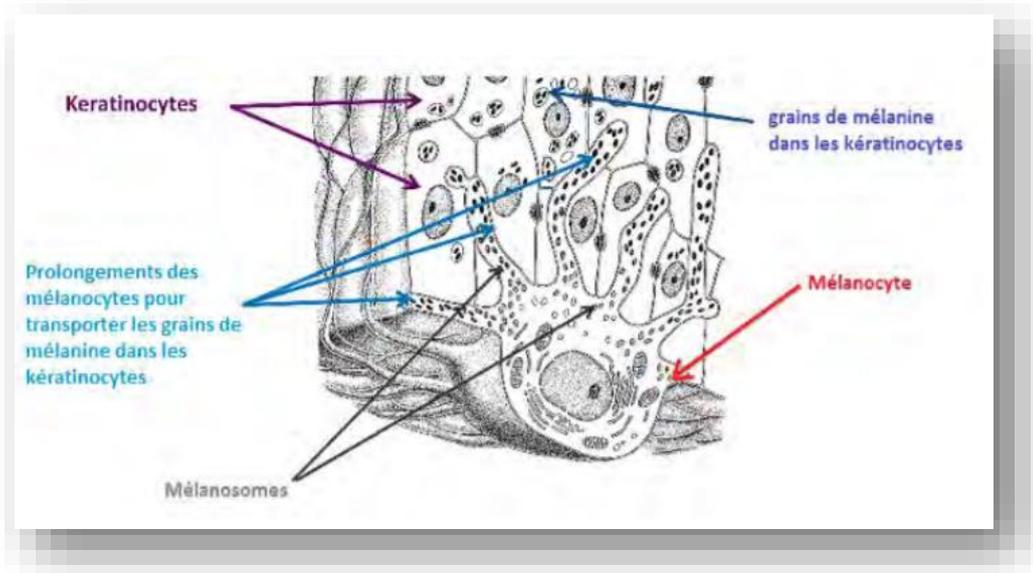


Figure 4 : Unité épidermique de mélanisation

Leur fonction principale est la synthèse des mélanines qui donnent à la peau sa couleur.

- **Cellules de Langerhans** : 3^{ème} population cellulaire de l'épiderme, représentent 3 à 8% des cellules épidermiques. . Elles font parties des cellules dendritiques qui permettent de détecter les corps étrangers (bactéries, virus par exemple). Ce sont des cellules présentatrices d'antigènes, capables de présenter un antigène à un lymphocyte T naïf et participent donc à la défense de l'organisme vis-à-vis des agressions extérieures.
- **Cellules de Merkel** : cellules neuro-épithéliales, impliquées dans la sensibilité de la peau au toucher. Elles sont particulièrement abondantes au niveau des lèvres, des paumes, de la pulpe des doigts et du dos des pieds. C'est grâce à elles que l'on peut identifier la forme et la matière des objets. Elles ne représentent que 1% des cellules épidermiques.

2) Le derme

L'épaisseur du derme est en moyenne de 1 à 2 mm (plus épais au niveau des paumes et des plantes des pieds et plus fin au niveau des paupières ou du prépuce). Principal tissu de soutien de la peau, le derme est composé du derme papillaire (couche la plus superficielle) et du derme réticulaire. Le derme est principalement constitué des :

- Fibroblastes : ils sont responsables de la production de fibres de collagène et de fibres élastiques, à l'origine de la souplesse et de l'élasticité de la peau.
- Vaisseaux sanguins et lymphatiques
- Terminaisons nerveuses
- Follicules pileux
- Glandes sudoripares et sébacées (qui produisent le sébum)

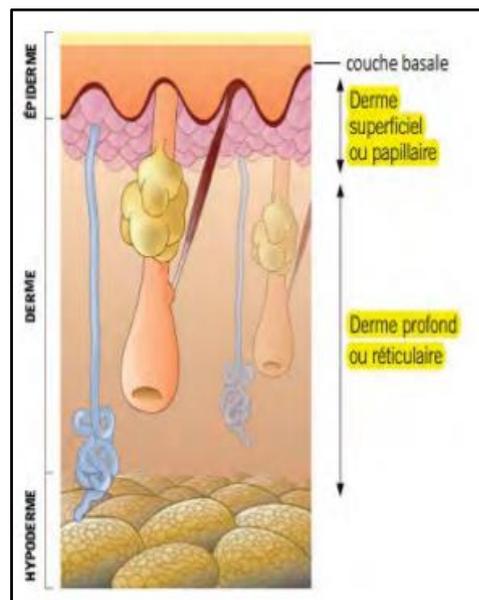


Figure 5 : schéma du derme

Tous ces constituants assurent l'hydratation et la nutrition de la peau et participent à la protection du corps contre les agressions. (2) (3)

3) L'hypoderme

L'hypoderme est constitué d'adipocytes. Il a un rôle dans le stockage de l'énergie ainsi que dans l'isolation afin de maintenir la chaleur du corps. (2) (3)

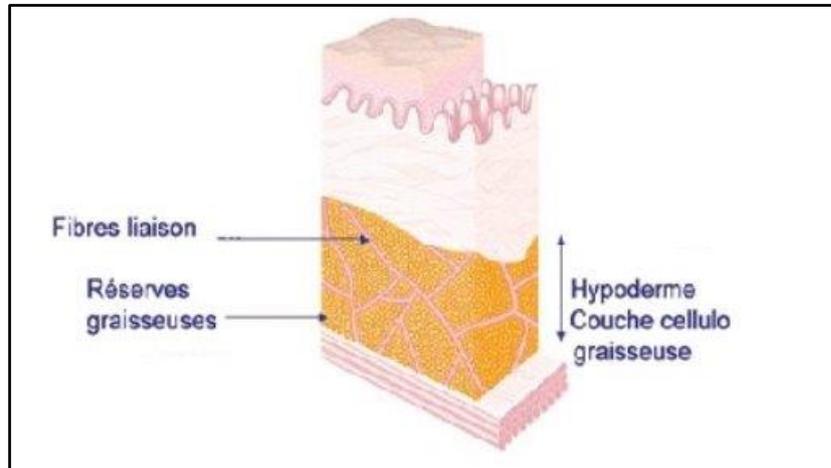


Figure 6 : schéma de l'hypoderme

B. Zoom sur la mélanogenèse

C'est la synthèse de mélanine par les mélanocytes. (4)

Dans les mélanocytes, la mélanine est synthétisée dans un organite intracellulaire délimité par une bicouche lipidique : le mélanosome. La synthèse de la mélanine se fait à partir de la tyrosine. Suite à deux réactions catalytiques, par des tyrosinases, la tyrosine se transforme en DOPA quinone. La tyrosinase a besoin d'oxygène et de cuivre pour catalyser les deux premières étapes de la synthèse de mélanine. À la fin de la mélanogenèse deux types de mélanine sont synthétisés : l'eumélanine et la phaeomélanine.

- L'eumélanine, pigment brun-noir pauvre en soufre, donne la couleur sombre à la peau. Les eumélanine ont un rôle photoprotecteur
- La phaeomélanine, pigment jaune orangé riche en soufre par ajout de cystéine, donne la couleur claire à la peau. en revanche, sous l'action des radiations lumineuses, les phaeomélanine sont carcinogènes.

La répartition entre les phaeomélanines et les eumélanines varie suivant les individus et conditionne leur phototype cutané.

Parallèlement à la synthèse des mélanines, les mélanosomes remplis de ces mélanines sont transportés vers l'extrémité des dendrites mélanocytaires. Puis le transfert de la mélanine aux kératinocytes se fait par les prolongements cytoplasmiques des mélanocytes (cf. figures 4 et 7). Après avoir atteint l'extrémité des dendrites, les mélanosomes sont transférés aux kératinocytes. Puis les mélanosomes une fois transférés sont progressivement éliminés par les kératinocytes au fur et à mesure de leur ascension vers la surface de l'épiderme.

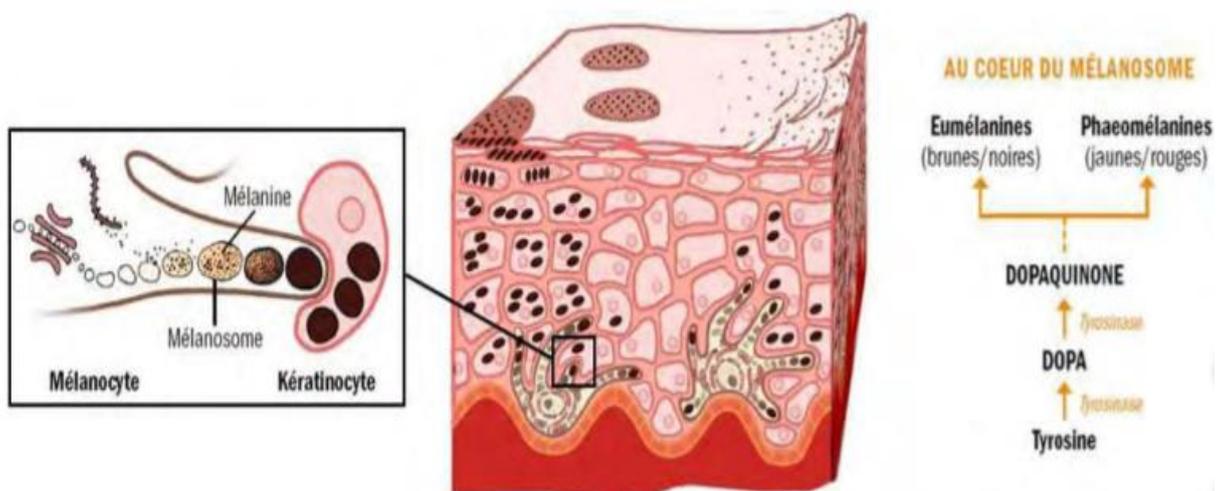


Figure 7 : la mélanogénèse

C. Les types de peau

Le phototype caractérise la sensibilité de la peau aux rayonnements UV. Selon le professeur américain Fitzpatrick, il existe six phototypes correspondant à six types de peaux et couleurs de cheveux. (5) (2)

Phototype	Phénotype	Aptitude au bronzage	Caractéristiques
I	Peau très blanche Cheveux blonds ou roux Yeux bleus/verts Taches de rousseur fréquentes	Coups de soleil systématiques Peau ne bronze jamais	
II	Peau claire. Cheveux blonds roux à châtain. Yeux clairs à bruns. Parfois des taches de rousseurs.	Coups de soleil fréquents. Peau bronze très peu ou très lentement.	
III	Peau intermédiaire. Cheveux châtain à bruns. Yeux bruns.	Coups de soleil occasionnels. Peau bronze graduellement.	
IV	Peau mate. Cheveux yeux bruns/noirs.	Coups de soleil occasionnels (lors d'exposition intense). Peau bronze bien.	
V	Peau brun foncée. Cheveux et des yeux noirs.	Coups de soleil rares. Peau bronze beaucoup.	
VI	Peau noire. Cheveux et yeux noirs.	Coups de soleil très exceptionnels.	

Tableau 1 : Les différents phototypes (5) (2)

II. LES TUMEURS DE LA PEAU

A. Les tumeurs bénignes de la peau

Il s'agit principalement des grains de beauté, appelés également *nævus communs* ou *banaux*. Ils se développent à partir des mélanocytes.

La couleur d'un grain de beauté normal (ou typique) est brun clair, brun ou brun foncé, ou de couleur chair avec une teinte uniforme et des contours bien définis.

Ils sont à surveiller précisément puisque 20% des mélanomes se développent à partir d'un grain de beauté préexistant. Ce risque est sept fois plus grand pour les personnes ayant une centaine de *nævus* communs par rapport à une personne qui en a une quinzaine. (6)

B. Les tumeurs malignes de la peau

Une tumeur maligne est une masse constituée de cellules cancéreuses. La gravité des tumeurs malignes cutanées réside dans le fait qu'elles peuvent conduire à la formation de métastases. C'est pourquoi un diagnostic précoce de ces tumeurs est indispensable.

Les tumeurs cutanées malignes sont constituées principalement de *carcinomes cutanés* (ou tumeurs épithéliales) et de *mélanomes*. On distingue également les sarcomes cutanés superficiels et les lymphomes cutanés primitifs (proliférations lymphoïdes cutanées primitives) qui ne seront pas détaillés ici.

1) Les carcinomes cutanés

a. Carcinomes basocellulaires

Tumeurs généralement sporadiques, les carcinomes basocellulaires sont la plupart du temps liés à des mutations d'enzymes de réparation des lésions induites par les ultraviolets sur les molécules d'ADN (exposition solaire de zone du corps comme le visage, le cou, les épaules, les avant-bras ou le dos

des mains). La population de phénotype cutané type I ou II est à risque élevé pour ce genre de pathologie. Le facteur extrinsèque majeur est donc l'exposition solaire.

Ils peuvent être également induits par des maladies génétiques (xeroderma pigmentosum par exemple).

Leur développement se fait au niveau des cellules basales de l'épiderme ainsi que des cellules des follicules pileux.

Ils sont très fréquents chez les plus de 50 ans, représentent 90% des cancers de la peau, avec plus de 65 000 nouveaux cas par an, en France.

Un diagnostic et un traitement précoces permettent une guérison dans la majorité des cas. En revanche, une prise en charge tardive peut faire prendre un risque de développement invasif local conduisant à la destruction des tissus. La survenue exceptionnelle des métastases siégeant alors le plus souvent dans les ganglions ou le poumon serait alors due à une négligence des lésions, de très grande taille ou multi récidivantes.

La mortalité par carcinome basocellulaires est extrêmement faible. (2) (5)



Figure 8 : Photo d'un carcinome basocellulaire

b. Carcinomes épidermoïdes cutanés (ou spinocellulaires) (7)

Il vient au second rang des cancers de la peau en fréquence.

Le carcinome épidermoïde se développe au niveau des cellules du corps muqueux de Malpighi (compartiment de cellules épidermiques différenciées).

Avec une large prédominance chez l'homme, l'âge moyen au diagnostic est de 74,4 ans chez les hommes et 77 ans chez les femmes.

Globalement, le pronostic est bon, avec une mortalité faible sauf si la tumeur est négligée ou récidivante. Les risques évolutifs sont la récurrence et la dissémination métastatique. Plus agressifs que les carcinomes basocellulaires, ils sont susceptibles d'envahir les ganglions lymphatiques et de se disséminer dans d'autres organes.

Pour les carcinomes situés en peau photo-exposée, le risque de métastases est évalué à 2,3 % à 5 ans et à 5,2 % au-delà de 5 ans.

Le facteur de risque intrinsèque est le phénotype. Les sujets à peau et yeux clairs, à cheveux roux ou blonds et ayant une incapacité à bronzer sont, notamment, les plus à risque.

Parmi les facteurs extrinsèques, le soleil est le principal agent responsable. La quantité d'exposition solaire cumulée prise au cours de la vie est un facteur très aggravant quant à la survenue de ce carcinome (surexposition, cabines de bronzage, travail en extérieur...). Sur les sujets à peaux foncées, la survenue se fera principalement sur des zones de la peau ayant des lésions inflammatoires ou des brûlures.

L'immunosuppression (au cours du sida ou après greffe d'organe par exemple), expose également à un risque important de carcinome épidermoïde ; certains virus du groupe des papillomavirus humains sont également impliqués dans l'apparition de certains carcinomes, notamment chez les malades immunodéprimés et pour le développement de carcinomes des muqueuses.



Figure 9: Photo d'un Carcinome épidermoïde cutané

Quel que soit le type de carcinome, la détection précoce permet un traitement chirurgical simple, sous anesthésie locale. En revanche, une prise en charge tardive peut imposer une chirurgie lourde pouvant être mutilante. (2) (5)

2) Les mélanomes cutanés

Ils représentent une minorité parmi les cancers de la peau mais ce sont les plus graves d'entre eux. Les détails de cette pathologie sont présentés ci-dessous.

III. LE MELANOME CUTANE METASTATIQUE

A. Epidémiologie

Dans le dernier rapport de l'INCA en 2012 concernant tous les cancers confondus diagnostiqués en France métropolitaine, on a estimé à 355 000 nouveaux cas (200 000 hommes et 155 000 femmes).

Les taux d'incidence (standardisés monde) estimés étaient de 362,6 pour 100 000 hommes et 252,0 pour 100 000 femmes.

L'âge médian au diagnostic était variable : il était de 68 ans chez l'homme et 67 ans chez la femme. (8)

Le nombre de décès par cancer est estimé à 148 000 (85 000 hommes et 63 000 femmes).

Le cancer du poumon est de loin le plus meurtrier (21 300 décès) devant le cancer colorectal (9 300 décès) et le cancer de la prostate (8 900 décès) (8).

Le mélanome cutané se situe au 15^e rang des décès par cancer et représente 1,1 % de l'ensemble des décès par cancer.

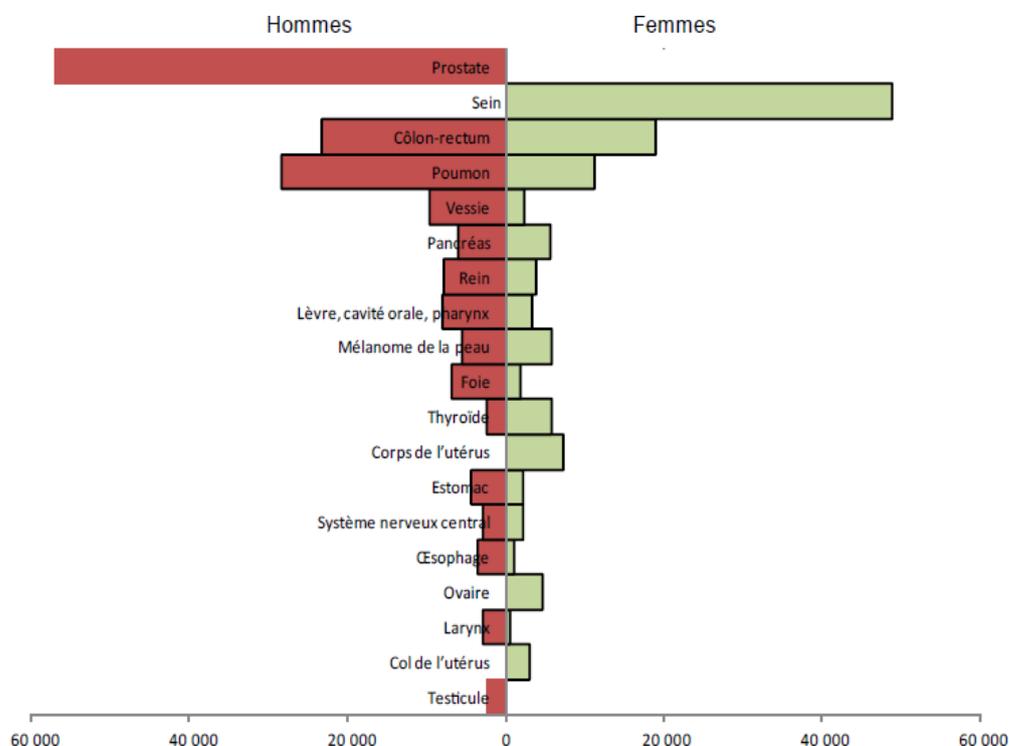


Figure 10 : Classement des cancers par incidence estimée en 2012 en France métropolitaine par localisations selon le sexe (8)

Le mélanome cutané se retrouve préférentiellement chez la femme adulte avec un pic de fréquence autour de 50 ans, et chez les hommes de plus de 60 ans.

Il peut cependant survenir à tout âge et atteint particulièrement les sujets de type caucasien.

Il atteint plus rarement les enfants et les populations à peau noire. (8)

En 2012, en France, l'INCA a estimé à 11 176 nouveaux cas de mélanomes cutanés (5 429 hommes et 5 747 femmes) avec un âge médian au diagnostic à 64 ans chez la femme et 61 ans chez l'homme.

On a estimé alors 1 672 décès par mélanomes cutanés en France en 2012 avec une répartition plus désavantageuse pour les hommes (954 hommes pour 718 femmes). (5)

Malgré tout, le mélanome cutané fait partie des localisations cancéreuses de bon pronostic, surtout s'il est diagnostiqué précocement. : La survie nette estimée à 85 % à 5 ans et à 80 % à 10 ans.

La survie est interdépendante du stade de la maladie au moment du diagnostic: les survies relatives à 5 ans sont estimées à 98 % et 88 % pour les stades I et II (ou stade local), alors qu'elle est inférieure à 20 % en cas de métastases (8).

B. Aspects cliniques

Le mélanome peut survenir, sur n'importe quelle partie du corps, le plus souvent sur peau saine, sur le tronc chez l'homme et sur les jambes chez la femme. Il peut prendre naissance sur un nævus préexistant, mais cette éventualité est rare, sauf dans le cas des nævus géants congénitaux qui peuvent être le siège d'un mélanome (8).

Le plus fréquemment, il se manifeste par l'apparition d'une tache pigmentée qui ressemble à un nævus ; il peut aussi être la résultante d'une modification de couleur et de forme d'un grain de beauté existant. Il est une lésion pigmentée (8).

Les symptômes d'alerte les plus fréquents sont des modifications visibles de taille, de forme, de couleur et d'élévation de cette tache récente ou du grain de beauté existant.

Les signes qui doivent alerter sont :

- Une modification de forme
- Une modification de couleur, les taches sont alors de couleur brun foncé ou noir et souvent plus de deux couleurs (ou deux teintes)
- Une forme et des contours irréguliers qui s'élargissent
- L'apparition rapide d'une nouvelle lésion qui persiste, ne guérit pas, colorée ou non, parfois de couleur chair, rosé
- Un saignement d'un nævus préexistant. (5)

On utilise la règle ABCDE afin de poser un diagnostic de mélanome cutané. Le tableau ci-dessous montre les aspects et l'évolution possible (2) (5)

	A	B	C	D	E
	Asymétrie	Bords irréguliers	Couleur non homogène	Diamètre en augmentation	Evolution.
Normal					Changement rapide de taille, de forme, de couleur, d'épaisseur ou l'apparition de signes fonctionnels comme le prurit.
Suspect					L'évolution est variable : soit lente et progressive, la lésion s'étendant en tache d'huile sur plusieurs mois, soit de croissance rapide en quelques semaines.
Caractéristiques	Grain de beauté de forme ni ronde ni ovale et dont les couleurs et les reliefs ne sont pas régulièrement répartis autour de son centre.	Bords déchiquetés mal délimités.	Présence désordonnée de plusieurs couleurs (noir, bleu, marron, rouge ou blanc).	Une lésion susceptible d'être un mélanome a généralement une taille supérieure à 6 mm	

Tableau 2 : Règle ABCDE (2)

C. Diagnostic

L'analyse par le dermatologue de la lésion cutanée, suivie d'une exérèse diagnostique permet d'effectuer l'examen anatomopathologique, c'est le seul examen permettant de confirmer le diagnostic de mélanome.

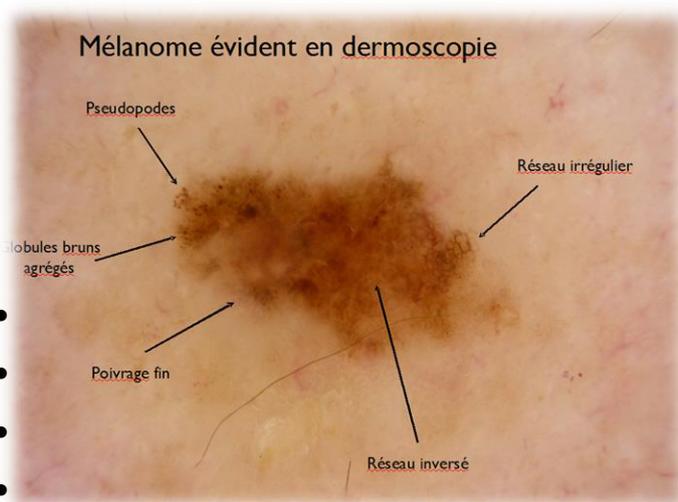
Un fois le diagnostic du mélanome posé, le bilan d'extension permettra de préciser son degré d'extension.

1) Examen de peau

Dans le cadre de la surveillance des personnes à risque ou quand une lésion suspecte a été repérée par le dermatologue, il faut confirmer le diagnostic de mélanome. (2)

Il détermine d'abord les facteurs de risques grâce à un entretien oral avec le patient puis procède à l'examen qui se fait à l'œil nu ou à l'aide d'outils de visualisation :

- La lumière de Wood, lumière ultraviolette qui aide à mettre en évidence la pigmentation. Elle peut permettre de déterminer l'étendue de certains mélanomes dont les bords sont indistincts (9)



- La dermoscopie (10) (ou microscopie de surface ou microscopie par épiluminescence) permet d'examiner les lésions pigmentées ou non à la recherche de tout changement non visible à l'œil nu. Sorte de loupe



diagnostic du mélanome.

éclairante et très grossissante qui permet de voir à travers la première épaisseur de l'épiderme. La dermoscopie devrait servir à clarifier le diagnostic différentiel des lésions pigmentaires. Afin d'utiliser cette technique, la formation et l'expertise sont nécessaires pour le

Elle permet de voir un réseau pigmentaire atypique, irréguliers brun – noir, des points, des stries, des critères supplémentaires, comme par exemple le voile bleu-blanchâtre, des lacunes rouges. Autant de critères communs dans le mélanome invasif normalement invisibles. (11)

Remarque : On pratique la dermoscopie digitalisée chez le patient à haut risque afin d'établir une « cartographie » de ses nævus et suivre très finement leur évolution dans le temps; Ainsi on évite leur exérèse si ce n'est pas utile.

2) Exérèse diagnostique (2) (12) (13)

Lorsque l'existence de mélanome est confirmée par l'examen de la peau, une exérèse totale de la lésion est systématiquement effectuée, le plus souvent sous anesthésie locale. Elle peut être :

- une biopsie d'incision (on ôte une partie de la lésion seulement La biopsie au poinçon, le grattage et l'électrocoagulation en font partie).

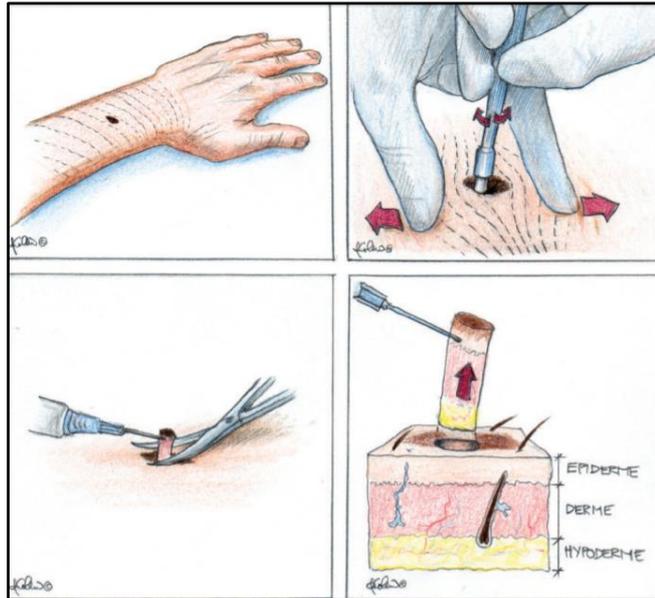


Figure 11 : Biopsie au poinçon

- une biopsie exérèse (on enlève toute la lésion cutanée, souvent en prélevant en plus des marges saines au pourtour de la lésion ; On retrouve dans cette catégorie l'exérèse elliptique et le rasage)

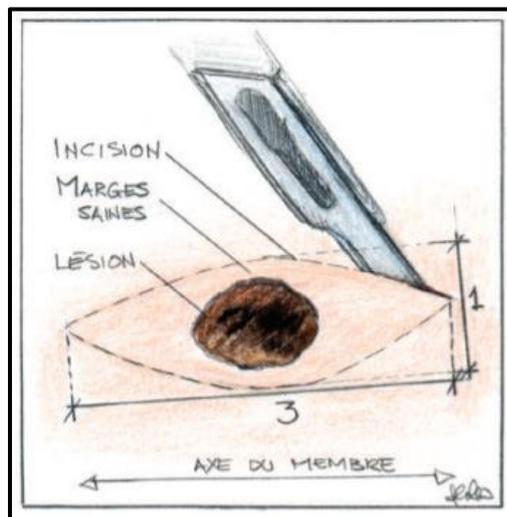


Figure 12 : Biopsie elliptique à l'aide d'une lame incurvée

Il est primordial de reconnaître le type de lésion (allure bénigne ou maligne) afin de choisir l'exérèse appropriée.

La lésion prélevée est envoyée pour un examen anatomopathologique pour déterminer le caractère cancéreux ou non.

Le résultat de cet examen permet de confirmer le diagnostic d'un mélanome et déterminer le type de mélanome, ainsi que d'évaluer les facteurs pronostiques. On relève au moins deux facteurs :

- L'épaisseur du mélanome, mesurée par l'indice de Breslow ;
- La présence ou non d'ulcération (c'est-à-dire d'une plaie de la peau)

Une fois le diagnostic confirmé, un examen complet de la peau est effectué ainsi qu'une palpation des ganglions lymphatiques situés à proximité du mélanome afin de vérifier le caractère localisé ou diffus du mélanome.

3) Bilan d'extension (2)

En fonction des résultats précédents, il faudra réaliser un bilan d'extension basé le plus souvent sur les examens d'imagerie suivants :

- Une échographie des ganglions lymphatiques situés à proximité du mélanome, afin de repérer d'éventuelles modifications de structures des ganglions, évocatrices de leur envahissement par les cellules cancéreuses.
- Un scanner du cou et du thorax, de l'abdomen, du pelvis, et du cerveau, afin de détecter d'éventuelles métastases et/ou de repérer des ganglions atteints.
- Une échographie du foie, une IRM cérébrale ou de l'abdomen et / ou une TEP (tomographie par émission de positons) afin de détecter des éventuelles métastases.

D. Différentes formes de mélanomes cutanés

Quatre principaux sous-types de mélanomes peuvent être identifiés, en fonction de leurs caractéristiques cliniques et histologiques :

1) Mélanome superficiel extensif

Touchant préférentiellement la femme, le mélanome superficiel extensif est la forme la plus fréquente (60 à 70 % des cas). Il est surtout localisé sur les membres.

Des coups de soleil importants pendant l'enfance et chez les personnes de phototypes I et II augmentent le risque de développement d'un mélanome superficiel.

Intra-épidermique, il commence par une macule à croissance horizontale ou radiale et évolue lentement en plaque multicolore. Il a une croissance horizontale prolongée, puis progressivement devient invasif (croissance verticale). Son aspect clinique répond complètement aux critères ABCDE.

2) Mélanome nodulaire

Le mélanome nodulaire peut atteindre toutes les parties du corps avec une préférence pour le haut du tronc, y compris les régions non exposées au soleil et touche principalement les hommes. Il représente 10 à 20 % des cas.

Mélanome à évolution très rapide, il commence d'emblée à s'étendre horizontalement, contrairement aux autres types de mélanome.

3) Mélanome acro-lentigineux (14)

Ce sous-type de mélanome représente 4 à 10 % des cas. Il se manifeste le plus souvent chez le sujet âgé et chez les personnes qui ont la peau foncée (phototypes V-VI).

Il n'est pas lié à une surexposition aux UV. Le mélanome acro-lentigineux est palmo-plantaire (Figure 15 : mélanome acro-lentigineux) ou subunguéal dans la plupart des cas. Il apparaît habituellement sous la forme d'une lésion foncée plane puis sous forme de nodules. Il est parfois de la couleur de la peau rendant ainsi le diagnostic difficile. Son ulcération est chronique, achromique, à bordure pigmentée.

4) Mélanome de Dubreuil

Il est également principalement diagnostiqué chez le sujet âgé, représentant 5 à 10 % des cas. Toujours sur peau insolaée, en particulier le visage.

Il se développe toujours sur une peau surexposée aux rayons ultra-violetts UV (visage en particulier, mais aussi sur le cou et les mains). Il apparaît sous forme d'une tache brune polychrome hétérogène, s'étendant progressivement en tache d'huile. Longtemps superficiel, il peut devenir invasif après plusieurs années d'évolution.



Figure 13 : mélanome superficiel extensif



Figure 14 : mélanome nodulaire



Figure 15 : mélanome acro-lentigineux



Figure 16 : mélanome de Dubreuil

Il existe des sous-types plus rares de mélanomes, représentant moins de 5 % des cas, comme par exemple le mélanome amélanotique malin.

E. Facteurs de risques

Le développement d'un mélanome cutané est multifactoriel. On distingue 2 types de facteurs de risques : les facteurs de risque externes, liés à l'environnement et aux modes et conditions de vie et les facteurs de risque internes.

1) Facteurs de risque externes

Il s'agit évidemment de l'exposition au soleil et aux UV artificiels. (15) (16)

Il est maintenant clairement prouvé que l'exposition aux rayons ultraviolets est un facteur de risque majeur dans le développement des mélanomes cutanés.

Dans le spectre électromagnétique, le rayonnement ultraviolet est situé entre la lumière visible et les rayons gamma X (cf. spectre électromagnétique ci-dessous). (16)

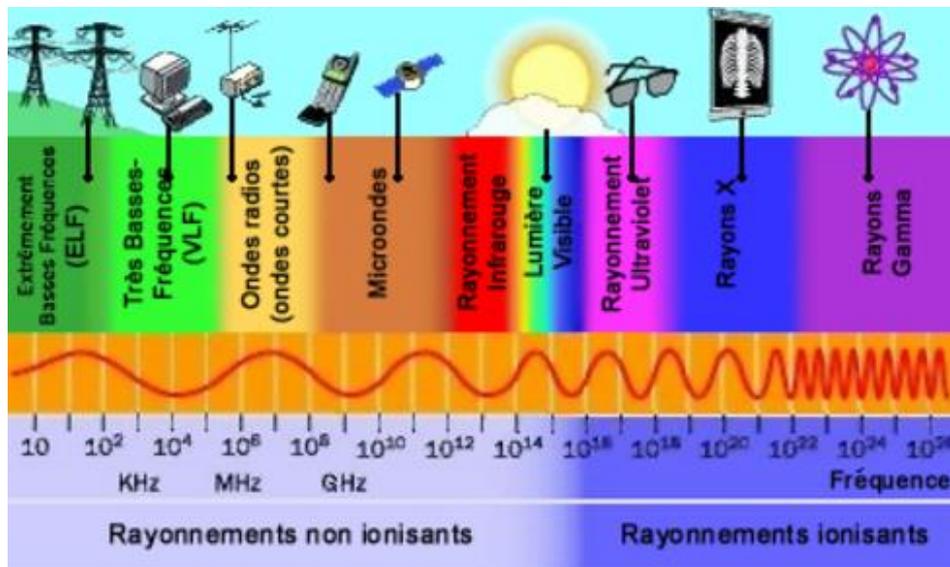


Figure 17 : Spectre électromagnétique des rayonnements

Les trois types de rayonnements ultraviolets émis par le soleil (UVA, UVB, UVC) se distinguent par leur intensité, leur longueur d'onde et leur capacité à

pénétrer la peau plus ou moins profondément. Le rayonnement UV est bon pour notre santé parce qu'il stimule la production de vitamine D mais son abus est nocif.

NOM	LONGUEUR D'ONDE
<u>UVA</u>	<u>320-400 nm</u>
<u>UVB</u>	<u>290-320 nm</u>
<u>UVC</u>	<u>100-280 nm</u>

Tableau 3 - Longueur d'onde des différents types d'UV

- Les UVA (95%) induisent la libération de radicaux libres qui altèrent les membranes cellulaires et les noyaux ; Ils sont les moins énergétiques mais les plus pénétrants et peuvent atteindre le derme. Ce qui détruit les fibres élastiques et le collagène aboutissant à un relâchement des tissus, des rides, et une perte de fermeté. Ils sont d'autant plus néfastes qu'ils ne sont pas ressentis (sauf cas de trop forte exposition).

- Les UVB (5%) provoquent quant à eux des mutations au niveau des gènes des cellules ; ils dépassent peu l'épiderme. Ils sont très peu réfractés par l'atmosphère et sont très dangereux entre 12h et 16h quand le soleil est au zénith. Etant très énergétiques ils provoquent des brûlures de 1^{er} degré : c'est le « coup de soleil ».

- Les UVC sont arrêtés par la couche d'ozone, ils ont donc un rôle négligeable dans les cancers de la peau. Mais la réduction de la couche d'ozone menace très directement notre santé puisqu'ils seraient les plus dangereux.

L'exposition au soleil a été estimée par le CIRC (2007) comme à l'origine de 71,1 % des mélanomes, ce qui représente 0,7 % de décès par cancer dû au soleil. En juillet 2009, le CIRC a reclassé l'ensemble du spectre UV ainsi que

les appareils de bronzage comme « cancérogènes certains pour l'homme » (groupe 1) (4), au même titre que les cigarettes, l'amiante, le gaz moutarde ou le plutonium-239 (élément de la bombe atomique) (7).

La relation de causalité entre l'exposition aux UVB et aux UVA et les mélanomes n'est plus à prouver. Ces derniers provoquent des mutations de l'ADN en générant des dimères de pyrimidine provoquant ainsi des mutations de cytosine en thymine et des dimérisations. (17)

Par ailleurs, les UVB et A provoquent une altération du fonctionnement normal du gène p53 suppresseur de tumeur, gène qui a normalement la faculté de réparer l'ADN en induisant l'apoptose.

La peau dispose de systèmes de défense contre les effets des rayons UV, cette protection « naturelle » contre les effets nocifs des UV reste néanmoins superficielle et ne fonctionne pas pour tous les types de peau. En cas d'expositions brutales et répétées, la peau ne parvient plus à se défendre contre les dégâts causés. Ainsi, lorsque les cellules endommagées ne sont plus réparées correctement, des mutations peuvent se produire et entraîner la transformation en cellule cancéreuse, cela correspond à l'épuisement du capital solaire.

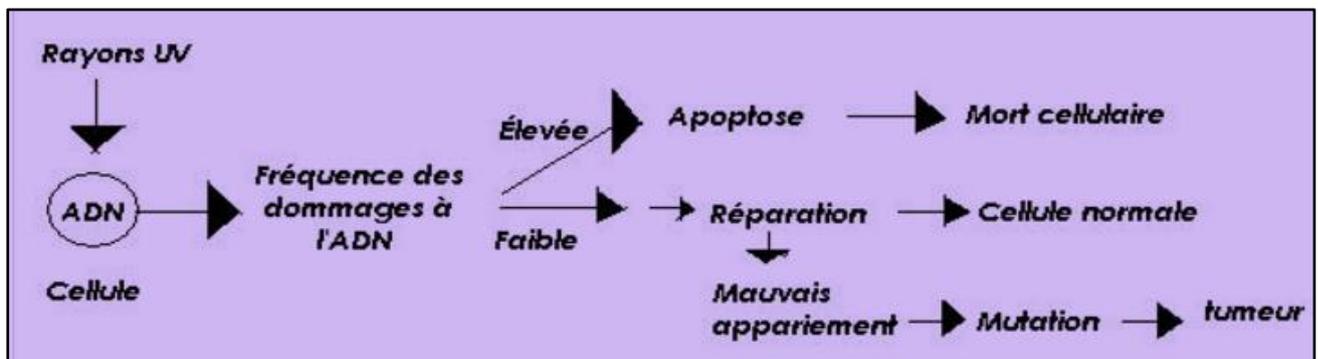


Figure 18 : altérations de la réparation cellulaire sous l'influence des UV

Les enfants sont particulièrement sensibles aux rayonnements UV. En effet, jusqu'à l'âge de la puberté, leur peau ne dispose pas de tous les éléments permettant de se défendre. Les études épidémiologiques ont démontré que l'exposition au soleil pendant l'enfance, notamment l'exposition intermittente et

intense qui provoque les coups de soleil, est un déterminant majeur dans la survenue du mélanome à l'âge adulte.

Le risque de développement de mélanomes cutanés est également très élevé en cas d'exposition aux rayons UV artificiels (cabine de bronzage par exemple). La fréquentation des cabines de bronzage est par conséquent déconseillée, en particulier pour les enfants âgés de moins de 18 ans pour laquelle l'accès est interdit à cette population. (17)

2) Facteurs de risque internes

a. Phototypes

Les personnes de phototype I et II ont un risque plus élevé de mélanome que les phototypes III et IV. Ces phototypes diffèrent par la présence d'eumélanine (pigment brun-noir) et de phaeomélanine (pigment rouge).

La synthèse de ces pigments est principalement influencée par le gène MC1R. Ainsi, une mutation de ce gène conduit à la synthèse des phaeomélanines aux dépens des eumélanines (donc phototype plus clair). (17)

b. Les grains de beauté (nævi)

Comme nous l'avons dit précédemment le nombre important de nævi et/leur taille (plus de 2 mm) multiplie le risque par 4 ou 5.

La présence de nævi atypiques (ou nævus dysplasique) augmente également le risque de mélanome. Il diffère d'un grain de beauté normal par son apparence : il peut mesurer plus de 6 mm de diamètre alors que le grain de beauté normal mesure habituellement moins de 6 mm La forme du grain de beauté atypique est irrégulière et ses bords sont indistincts tandis que le grain de beauté normal est généralement rond. Le grain de beauté atypique est souvent multicolore, variant du rose au brun foncé. Une personne qui a un simple grain de beauté atypique présente un risque faible de mélanome. Ce risque augmente si le nombre de grains de beauté atypiques est supérieur ou égal à 2.

c. Le nævus pigmentaire congénital (ou nævus à mélanocytes congénital) (18) (19)

Le nævus congénital se développe au cours du premier trimestre de la grossesse. Il apparaît comme une tache de vin, ou gros grain de beauté, souvent recouvert de pilosité. Il est présent à la naissance ou peu après. Il est issu d'une prolifération anormale (hyperplasie) de mélanocytes avec une infiltration du derme voir de l'hypoderme.

Le risque de transformation en mélanome est directement relié à la taille du nævus. C'est la raison pour laquelle l'exérèse par un chirurgien plasticien est très souvent proposée.

Il peut être classé comme petit (moins de 1,5 cm), moyen (entre 1,5 et 19,9 cm), grand (plus de 5 % de la surface corporelle d'un préadolescent ou mesure plus de 20 cm chez un adolescent ou un adulte) ou géant si supérieur à 40 cm(rarissime).La majorité des patients ont une vie normale à l'âge adulte sans complication.



Figure 19 : grand nævus congénital



Figure 20 : nævus congénital géant

d. Antécédents

On en distingue deux types :

- Les antécédents personnels : Les personnes ayant déjà eu un mélanome risquent davantage d'être atteintes d'un autre mélanome. De même, le risque de développer un mélanome cutané est accru par le fait d'avoir déjà eu un carcinome basocellulaire ou épidermoïde cutané.
- Les antécédents familiaux : On compte 5 à 10% des mélanomes qui surviennent dans un contexte familial. Le risque d'être atteint d'un

mélanome augmente si au moins deux parents de premier degré ont été atteints d'un mélanome.

Le risque peut être lié à une couleur de peau ou des habitudes d'exposition au soleil mais il est surtout génétique. En effet, il a été identifié que les personnes porteuses d'une mutation héréditaire du gène CDKN2A (gène suppresseur de tumeur) ont plus de risque de développer un mélanome cutané. Environ 1/3 des familles à risques sont porteuses de ce gène muté.

Normalement, le gène CDKN2A fournit les instructions pour fabriquer des protéines dont la p16 (INK4a) et la p14(ARF) suppresseurs de tumeurs (en limitant la division et donc la croissance anarchiques des cellules). (20)

Plus rarement, un autre gène appelé CDK4 (Cyclin Dépendent kinase 4) (21) peut être également impliqué. (17)

e. Maladies héréditaires

Le xeroderma pigmentosum (XP) (22) (23) est une génodermatose orpheline non curable (moins de 1000 cas dans le monde dont une dizaine en France), caractérisée par une extrême sensibilité aux rayons UV. Le gène contrôlant les réparations de l'ADN (formations de dimères) est muté ; donc la fonction de réparation de l'ADN affecté par les UV est inhibée, conduisant ainsi à un risque accru de développement de cancers cutanés.

Ces patients sont obligés de se protéger de la lumière du jour grâce à des combinaisons spécialement fabriquées, des cosmétiques des filtres sur les vitres des maisons...

Plus de 60% des patients décèdent avant 20 ans par développement de multiples tumeurs dont les plus fréquentes sont le mélanome malin métastatique et le carcinome épidermoïde. L'âge moyen d'apparition de cancer de la peau est de 8 ans chez les patients atteints de xeroderma pigmentosum, comparativement à 60 ans dans la population en bonne santé.

Le syndrome de Werner est une affection héréditaire rare et fatale, caractérisée par un vieillissement prématuré. Le syndrome de Werner est dit

«autosomal récessif», c'est-à-dire que le syndrome ne s'exprimera chez un individu que si ses parents sont tous les deux porteurs d'une mutation spécifique affectant un gène précis et qu'ils lui transmettent tous deux cette mutation. On l'observe surtout chez les personnes d'origine japonaise ou en Sardaigne en raison de la fréquence des mariages consanguins (1 cas /3000 contre 1 cas/20 millions dans le monde). Les personnes atteintes de cette affection risquent davantage de développer des mélanomes qui apparaissent normalement chez les sujets plus âgés. (24)

Remarque: l'étude de ce syndrome est très intéressante pour mieux comprendre les mécanismes du vieillissement « normal ».

f. immunodépression

Les personnes immunodéprimées ou qui ont reçu un traitement immunosuppresseur ont plus de risque de développer des mélanomes.

g. Autres

Certains autres facteurs de risques comme la mutation du gène récepteur de la mélanocortine 1, l'exposition à un rayonnement ionisant, l'exposition au biphényle polychloré, la PUVA thérapie, une grande taille à l'âge adulte ont été identifiés comme des facteurs de risques potentiels mais non prouvé à ce jour. (25)

F. Pronostic / Evolution

Selon le type de mélanome, l'évolution sera différente. En théorie, elle est biphasique : (26)

- Phase horizontale intra-épidermique: elle peut durer plusieurs mois à plusieurs années
- Phase verticale intradermique: phase invasive à haut risque métastatique

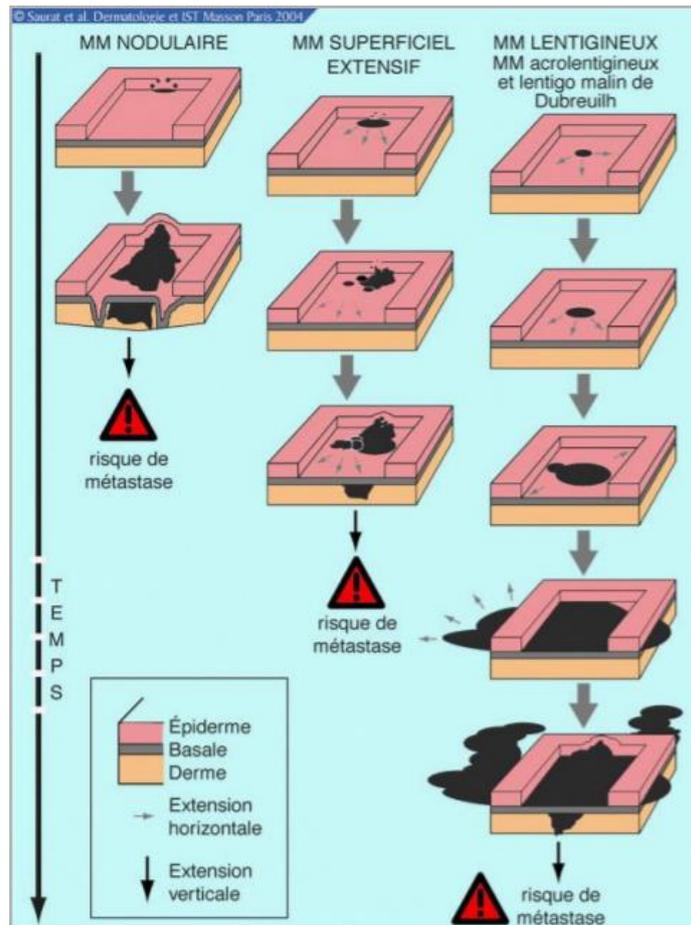


Figure 21 : Différents formes d'évolution de mélanomes en fonction du temps

Environ 90% des mélanomes cutanés sont diagnostiqués sans métastases. Toutefois, en l'absence de prise en charge le risque d'évolution du mélanome cutané est la dissémination métastatique.

Le mélanome cutané devient métastatique lorsque les cellules cancéreuses s'échappent de la tumeur pour atteindre le derme, se propagent, via les vaisseaux sanguins ou lymphatiques vers d'autres tissus ou organes. Le cancer est alors invasif. Les localisations métastatiques les plus fréquentes sont cutanées, ganglionnaires, pulmonaires, hépatiques, osseuses et cérébrales. Les métastases peuvent aussi être localisées au niveau de la rate, des surrénales et du péritoine.

La stadification du cancer est primordiale pour la mise en place du traitement ; elle a trois objectifs : thérapeutique, pronostique et prospectif. Les principaux facteurs pronostics sont les suivants :

- Epaisseur verticale (indice de Breslow)

- Présence d'ulcérations
- Indice mitotique
- Taux d'invasion (Indice de Clark)
- Présence de micro métastases
- Présence de métastases satellites (situées à plus de 2 cm de la tumeur primaire)
- Métastases en transit (situées entre 2 cm de la tumeur primaire et le 1^{er} ganglion lymphatique)
- Ganglions métastatiques cliniquement reconnaissable
- Métastases à distance

1) Indice de Breslow

Alexander Breslow (1928-1980) a proposé cet examen anatomopathologique. C'est au moment de l'analyse à l'oculaire micrométrique que l'on détermine d'épaisseur de la tumeur. Cet indice représente la distance en millimètre entre la partie supérieure de la couche granuleuse de l'épiderme et la cellule tumorale la plus profondément située dans le derme ou l'hypoderme. Cela permet de voir l'aptitude de la tumeur à rejoindre les vaisseaux sanguins et lymphatiques et de déterminer sa capacité « envahissante ».

C'est un élément essentiel du pronostic qui doit être fait le plus tôt possible.

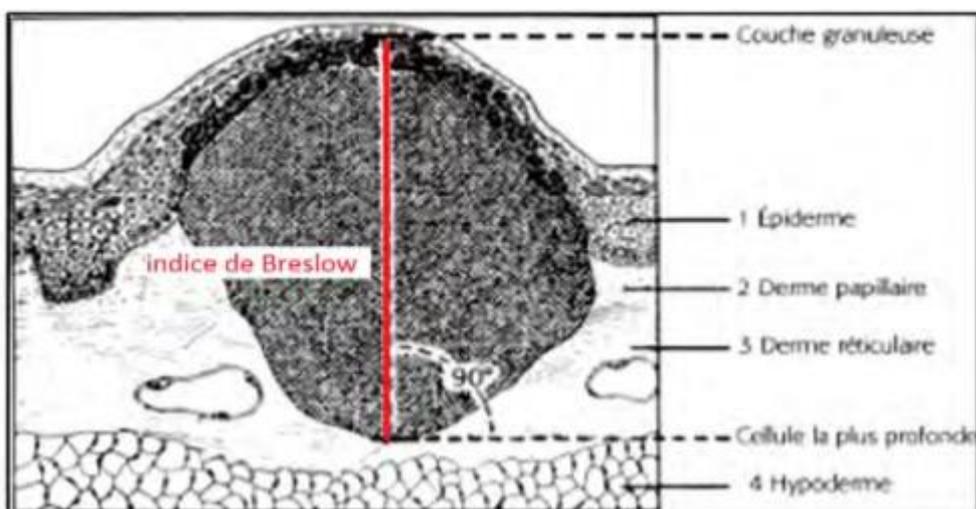


Figure 22 : Détermination de l'indice de Breslow (27)

Souvent, l'indice de Breslow est considéré comme le premier et le seul paramètre pronostique indépendant, fiable et reproductible. En effet, le score de Breslow évalue le pronostic de survie globale à cinq ans d'un patient atteint d'un mélanome. (28)

2) Classification révisée pTNM (Tumor, Node, Metastasis)

Au moment du diagnostic, les classifications actuellement utilisées sont la classification TNM (Tumor, Node, Metastasis) de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et la classification AJCC (American Joint Committee on Cancer). (29) (11) (5; 30)

La 7^{ème} édition de l'AJCC prend en compte le stade d'ulcération et l'épaisseur de la tumeur primaire, l'étude des ganglions sentinelles et la présence de métastases.

a. Paramètre T= Caractéristiques de la tumeur primaire (épaisseur et ulcération)

Les cellules cancéreuses sont d'abord localisées dans l'épiderme puis atteignent le derme et l'hypoderme. L'épaisseur de la tumeur donne donc une indication sur le degré d'extension de la maladie au moment du diagnostic par l'indice de Breslow.

L'ulcération est également un important facteur de pronostic. Il s'agit de la destruction de l'épiderme, visible au microscope, ou parfois à l'œil nu, en cas de saignement du mélanome.

Classification T	Epaisseur (mm)	Autre paramètre
Tis	NA	Mélanome in situ, pas d'invasion de la tumeur
T1	≤ 1.00	a. sans ulcération et mitose < 1/mm ² b. avec ulcération ou mitose ≥ 1/mm ²
T2	1.01 – 2.00	a. sans ulcération b. avec ulcération
T3	2.01 – 4.00	a. sans ulcération b. avec ulcération
T4	> 4.00	a. sans ulcération b. avec ulcération

Tableau 4 - Classification TNM – Paramètre T (29)

b. Paramètre N= Atteinte des ganglions lymphatiques et présence de métastases « en transit »

Les ganglions lymphatiques, à proximité de l'endroit du mélanome, peuvent alors être atteints. Les cellules cancéreuses qui circulent entre le mélanome primitif et les ganglions lymphatiques les plus proches peuvent former des métastases en transit (nouvelles tumeurs cutanées ou sous cutanées).

Classification N	Nombre de ganglions métastatiques	Charge métastatique ganglionnaire
N0	0	NA
N1	1	a. Micro métastases b. Macro métastases
N2	2-3	a. Micro métastases b. Macro métastases c. métastases en transit ou satellites sans ganglions métastatiques
N3	≥ 4 ganglions métastatiques ou métastases en transit ou satellites avec ganglions métastatiques	

Tableau 5 - Classification TNM – Paramètre N (29)

c. Paramètre M = Présence de métastases à distance

Classification M	Site des métastases	LDH* sérique
M0	Pas de métastases à distances	NA
M1a	Métastases à distance de la peau, du tissu sous-cutané ou d'un ganglion	Normale
M1b	Métastases pulmonaires	Normale
M1c	Toutes autres métastases viscérales Toute métastase à distance	Augmentée

Tableau 6 - Classification TNM – Paramètre M (29)

3) Classification AJCC (American Joint Committee on Cancer)

La classification AJCC permet de retenir 4 stades cliniques (de I à IV). La connaissance du stade du mélanome au moment du diagnostic est capitale pour le choix du traitement.

Dans la figure suivante sont représentés plus physiquement les différents stades d'un mélanome :

Stade local	
Stade IA	Breslow < 1 mm / sans ulcération / index mitotique < 1
Stade IB	Breslow < 1 mm / ou présence d'une ulcération / ou index mitotique > 1
	Breslow entre 1 et 2 mm / sans ulcération / index mitotique < 1
Stade IIA	Breslow entre 1 et 2 mm / avec ulcération
	Breslow entre 2 et 4 mm / sans ulcération
Stade IIB	Breslow entre 2 et 4 mm / avec ulcération
	Breslow > 4 mm / sans ulcération
Stade IIC	Breslow > 4 mm / avec ulcération
Stade ganglionnaire régional	
Stade IIIA	Toutes épaisseurs / non ulcérée / avec 1, 2 ou 3 ganglions atteints microscopiques / sans métastases viscérales
Stade IIIB	Soit toutes épaisseurs / non ulcérée / avec 1, 2 ou 3 ganglions atteints macroscopiques / sans métastases viscérales ou
	Toutes épaisseurs / ulcérée / avec 1, 2 ou 3 ganglions atteints microscopiques / sans métastases viscérales
Stade IIIC	Tumeur primaire ulcérée / 1 à 3 ganglions macroscopiques / sans métastase viscérale
	ou Quel que soit le statut de la tumeur primaire avec plus de 4 ganglions macroscopiques
Stade métastatique à distance	
Stade IV MIA	Métastase cutanée ou sous-cutanée à distance / ganglions à distance / LDH normales
Stade IV MIB	Métastases pulmonaires / LDH normales

Tableau 7 - Classification AJCC mélanome cutané (5)

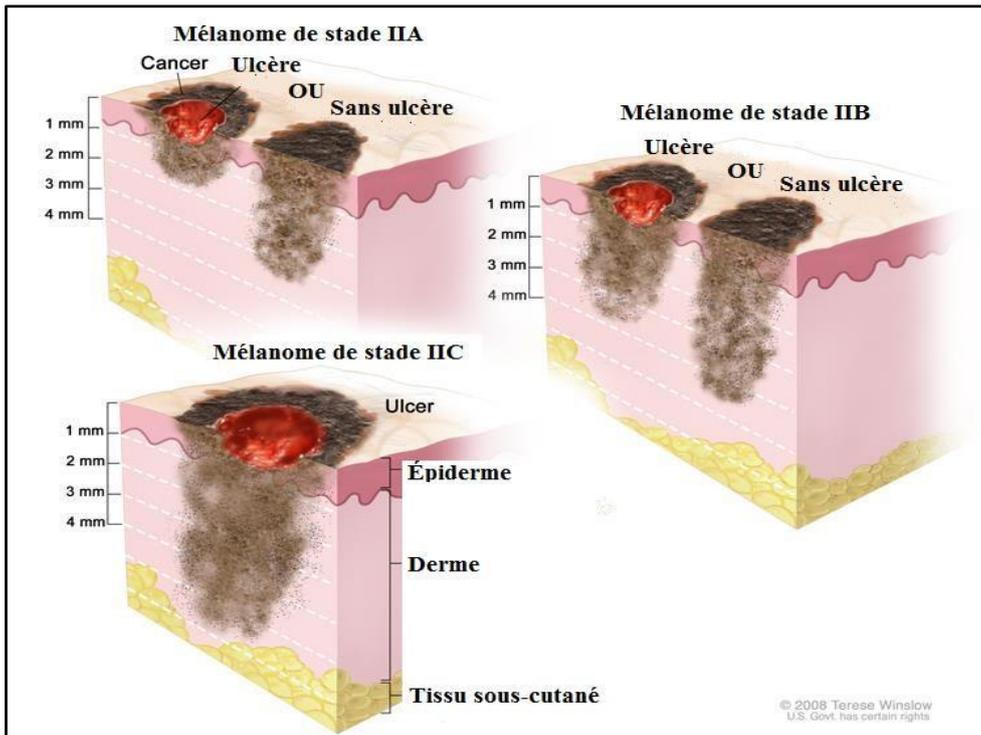


Figure 23 - Stades selon classification AJCC

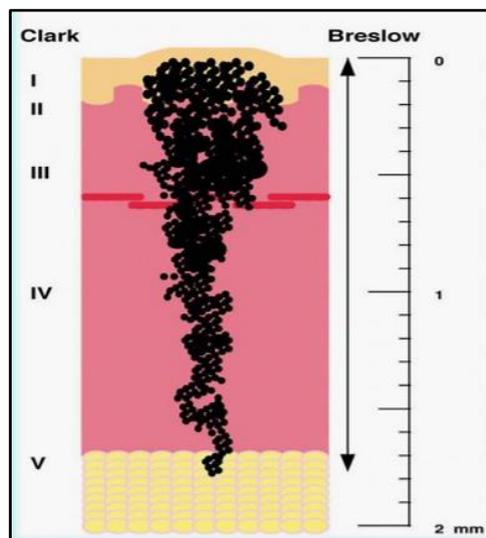


Figure 24 : correspondance indice de Clark et indice de Breslow

4) Au-delà de la stadification

- La gradation de la tumeur est aussi utilisée par le thérapeute : de G1 à G4 en fonction de la différenciation cellulaire ; G4 étant le grade le plus élevé où le nombre de mitoses intracellulaires est très le plus grand.
- Il est attentif à l'aspect du stroma (tissu entourant la tumeur) : la nécrose du stroma est de mauvais pronostic.
- La ploïdie des cellules cancéreuses : la cellule est anormale si elle est aneuploïde (nombre anormal de chromosomes)
- Index KI-67 : il indique le taux de division des cellules cancéreuses
- Les molécules d'adhésion
- A l'avenir : une classification biomoléculaire des mélanomes

De très nombreux travaux de biologie moléculaire et de recherche translationnelle ont mis en évidence de nombreuses anomalies génétiques affectant les cellules tumorales des mélanomes. Aujourd'hui, on a mis en évidence les anomalies génétiques suivantes :

Oncogènes : BRAF (50–70 % de mutations)

NRAS (15–30 % de mutations)

AKT3 (surexpression)

Gènes suppresseurs de tumeur : CDKN2A (30–70 % de délétions, mutations, ou d'inactivations)

PTEN (5–20 % délétions ou mutations)

APAF1 (40 % d'inactivations)

TP53 (10 % de perte ou mutation)

Autres anomalies génétiques : CND1 (6–44 % amplifiés)

MITF (10–16 % amplifiés)

A terme, cela devrait déboucher vers une personnalisation plus poussée des traitements ciblant des anomalies génétiques spécifiques.

5) Taux de survie

Les taux de survie varient évidemment en fonction du stade de la maladie au moment du diagnostic.

On estime les taux de survie à 10 ans à :

- 75-85% pour les patients atteints de mélanome non métastatique
- 30–70% pour les patients atteints de mélanome avec micro métastases
- 30–50% pour les patients atteints de mélanome avec métastases satellites et métastases en transit
- 20–40% pour les patients atteints de mélanome avec ganglions métastatiques cliniquement reconnaissables

Le pronostic est beaucoup plus sombre pour les patients présentant des métastases à distance, chez lesquels la survie médiane est de 6 à 9 mois, en l'absence de traitement. (11)

Pronostic des mélanomes primitifs après exérèse en fonction du grade histologique			
	Risque de récurrence	Risque de décès à 5 ans	Risque de décès à 10 ans
In situ	0 %	–	–
Breslow < 0,75 mm	< 10 %	< 5 %	< 5 %
Breslow 0,75-1,5 mm	20 %	10 %	15 %
Breslow 1,5-4 mm	40 %	30 %	40 %
Breslow > 4 mm	70 %	40 %	50 %

Tableau 8 - taux de survie selon indice de Breslow

Le mélanome cutané métastatique devra également bénéficier d'un génotypage afin de rechercher une mutation du gène BRAF et, de manière optionnelle, des gènes NRAS et c-Kit. Cela permettra ainsi de guider le choix du traitement. (31)

G. Traitements

Les objectifs de la prise en charge des patients atteints de mélanome cutané sont tout d'abord la suppression de la tumeur et des métastases et le ralentissement de son développement. Les traitements vont également viser à réduire le risque de récurrences ainsi que traiter les symptômes.

Le stade, la localisation, l'histologie du mélanome cutané ainsi que l'âge et l'état général du patient définissent le choix des diverses options thérapeutiques.

Lorsque la tumeur est opérable, l'exérèse chirurgicale complète (avec une marge de sécurité en fonction de l'épaisseur tumorale) reste le traitement de choix. Plus le stade est élevé, plus le recours à d'autres thérapies telles que la radiothérapie, le curage ganglionnaire et les traitements médicamenteux (chimiothérapie, immunothérapie et thérapies ciblées) sont indispensables.

Le tableau ci-dessous donne les stratégies thérapeutiques à adopter selon le stade du mélanome cutané au moment du diagnostic.

STADE	Chirurgie	Curage ganglionnaire	Immuno-thérapie	Chimio-thérapie	Radio-thérapie
Stade I	x				
Stade II	x		x		
Stade III opérable	x	x	x		x
Stade IV ou Stade III inopérable	x	x	x	x	x

Tableau 9 - Stratégies thérapeutiques en fonction du stade du mélanome cutané (32)

1) Exérèse chirurgicale de la tumeur primitive

À la suite de cette la première exérèse ayant permis le diagnostic, une seconde intervention chirurgicale appelée exérèse élargie, à but thérapeutique, est réalisée préférentiellement dans les 4 à 6 semaines suivent le diagnostic initial.

Le retrait de la tumeur s'accompagne toujours de retrait de tissu sain autour de la tumeur. Cette marge de sécurité est adaptée à l'épaisseur du mélanome (selon la SOR) (32):

- mélanome in situ : 0,5 cm
- mélanome de 0 à 1 mm : 1 cm
- mélanome de 1,01 à 2 mm : 1 à 2 cm
- mélanome de 2,01 à 4 mm : 2 cm
- mélanome > 4 mm : 2 à 3 cm.

Cette exérèse est curative pour les mélanomes de stade I et II.

2) Technique du ganglion sentinelle

On effectue une biopsie du ganglion sentinelle en plus si :

- on repère des cellules cancéreuses dans la marge d'exérèse
- On repère une invasion du réseau sanguin ou lymphatique
- Si le sujet est jeune avec un index mitotique élevé

Pour un indice de Breslow supérieur à 1mm, (ou inférieur à 1 mm mais avec ulcération) des micrométastases ganglionnaires peuvent existées sans être palpable.

On injecte alors un colorant bleu (bleu patenté) ou un traceur radioactif sous la lésion ayant subi l'exérèse. Le 1^{er} ganglion rencontré par le produit est le « ganglion sentinelle », il est alors retiré pour anatomopathologie.

Si ce ganglion sentinelle est atteint, le cancer s'est propagé ; le risque de récurrence est élevé. On peut effectuer un curetage ganglionnaire d'une des zones atteintes ; ce n'est pas systématique car c'est un geste très invasif (lymphœdème possible) et sans amélioration du pronostic vital (33) (34).

Cela sera discuté lors de RCP. Cette méthode est toujours controversée à ce jour. Il faut alors opter pour un traitement complémentaire médicamenteux.

3) Traitements médicamenteux

Avec les nouveaux traitements apparus dans les années 2010, notamment les immunothérapies (ipilimumab) et les inhibiteurs de BRAF (vémurafénid), la survie médiane des mélanomes métastatiques en première ligne de traitement est d'environ 13 mois et le taux de survie à 1 an est d'environ 55%. Par ailleurs, des données récentes d'analyse de la survie au long cours après traitement par immunothérapie suggèrent qu'environ 20% des patients atteints de mélanome avancé sont susceptibles de survivre jusqu'à 10 ans. Pour leur part, les traitements par inhibiteur de BRAF montrent un échappement tumoral très fréquent dès la 1^{ère} année de traitement, principalement via d'autres voies oncogéniques.

a. Immunothérapies / traitements adjuvants

L'immunothérapie vise à stimuler les défenses immunitaires de l'organisme contre les cellules cancéreuses.

La première immunothérapie ayant eu une AMM dans le mélanome cutané a été l'interféron α (IFN- α), administrée par voie intraveineuse ou sous-cutanée et débutée rapidement après la chirurgie.

Le traitement dure le plus souvent plus d'un an. Il est proposé aux patients lorsque l'épaisseur de la tumeur est supérieure à 1,5 millimètre et/ou en cas d'envahissement ganglionnaire.

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

- si les ganglions ne sont pas envahis, l'IFN- α peut être proposé à faible dose (3 MUI) à raison de 3 injections sous cutanées 3 fois par semaine pendant 18 mois
- si les ganglions sont envahis, l'interféron alpha peut être proposé à forte dose (20MUI/m² de peau/jour) en perfusion intraveineuse 5 jours sur 7 pendant 1 mois suivi d'une dose un peu plus faible (10MUI/m²) en sous cutanée, 3 fois par semaine pendant 11 mois. Une hospitalisation est alors souvent nécessaire mais le traitement peut être

réalisé en ambulatoire. Ce traitement à forte dose est rarement prescrit en France du fait des effets secondaires très lourds.

Les effets indésirables de l'IFN- α les plus souvent observés sont le syndrome pseudo grippal, les troubles digestifs (anorexie, nausées), cardiovasculaires (hypotension transitoire, hypertension, œdèmes, arythmies, palpitations), pulmonaires (cyanose, douleurs thoraciques) et thyroïdiens. Des manifestations psychiatriques sévères ont été rapportées chez les patients traités sans antécédents psychiatriques forcément. (32) (31)

Des nouvelles classes thérapeutiques d'immunothérapies ont vu le jour ces dernières années. Ce sont les anti CTLA-4 (ipilimumab) et les anti PD-1 (Pembrolizumab et nivolumab). Ce dernier sera détaillé dans le chapitre V.

b. Chimiothérapie (35)

Une chimiothérapie peut être proposée pour traiter des mélanomes avec envahissement locorégional et qui ne sont pas opérables, ou des mélanomes avec des métastases à distance.

La chimiothérapie permet une régression tumorale ainsi que la diminution des symptômes liés à la tumeur.

Les principales chimiothérapies utilisées sont :

- La dacarbazine (par voie IV) : le taux de rémission (soit plus de 50% de réduction de la masse tumorale) était de plus de 28.6% des patients. Néanmoins des données récentes ont montré que ce taux ne dépasserait pas les 5 à 12% (11). La dacarbazine s'administre par cure de 1 à 4 jours toutes les 3 à 4 semaines.

Les principaux effets indésirables sont la myélosuppression, des troubles digestifs; une alopecie fréquente, des troubles pulmonaires.

- Les nitroso-urées (carmustine, lomustine, fotémustine) : agents alkylants à bonne diffusion hémato-encéphalique car très liposoluble, ils seront utilisés en particulier en cas de métastases cérébrales et méningées. Néanmoins, les nitroso-urées présentent une myelotoxicité

importante, ainsi qu'une toxicité cumulative et retardée (3 à 6 semaines après début du traitement).

Les effets indésirables sont proches de ceux de la classe des alkylants et dose-dépendants : principalement hématologiques, digestifs et respiratoires.

(32) (31)

c. Thérapies ciblées

Le *vémurafenib* est la première molécule de thérapie ciblée à avoir été autorisée en France en février 2012 pour le traitement des mélanomes métastatiques et non opérables.

Il s'agit d'un inhibiteur de l'oncogène *BRAF*, donc actif uniquement chez les patients présentant une mutation de ce gène, présente chez environ 50 % des patients développant des métastases. Cette mutation entraîne une modification de l'activité de la protéine B-raf ; favorisant ainsi la prolifération anormale des cellules cancéreuses.

Ce traitement oral a permis d'augmenter la survie sans progression par rapport au traitement standard. Toutefois, il semble y avoir des résistances après quelques mois de traitement.

Les effets indésirables les plus fréquents sont principalement des arthralgies, des réactions de photosensibilité, des nausées et une alopécie.

Des nouvelles thérapies ciblées ont également été développées :

- le Tafinlar (dabrafenib), nouvel inhibiteur de B-raf,
- le Trametinib et le cobimétinib, inhibiteurs de la protéine kinase MEK, en cours d'évaluation

Classe pharmacothérapeutique	Nom (DCI)	Indications
Agents alkylants	Deticene® (dacarbazine)	Mélanomes malins
	Muphoran® (fotémustine)	Mélanome malin disséminé (y compris les localisations cérébrales)
	Belustine® (lomustine)	Mélanomes malins
	Bicnu® (carmustine)	BICNU® est utilisé seul ou en association dans le traitement des mélanomes
Inhibiteurs des protéines kinases BRAF	Zelboraf® (vémurafénid)	En monothérapie : patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600
	Tafinlar® (dabrafénid)	
Inhibiteurs des protéines kinases MEK	Mekinist® (tramétinib)	Indiqué en association au dabrafénib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600
Anticorps monoclonal Anti-CTLA-4	Yervoy® (ipilimumab)	Indiqué dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les patients adultes
Anticorps monoclonal Anti PD-1	Opdivo® (nivolumab)	Indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique), d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure et d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur.
	Keytruda® (pembrolizumab)	Indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique)

Tableau 10 - Traitements disponibles pour le traitement des patients atteints de mélanome (36)

4) Radiothérapie

La radiothérapie de la tumeur primaire est très peu utilisée, réservée aux patients dont la chirurgie est contre-indiquée ou déconseillée. La radiothérapie adjuvante des ganglions lymphatiques après excision de la tumeur primaire ou lymphadénectomie n'est pas non plus indiquée, considéré comme trop risquée pour les patients.

La radiothérapie sera plutôt à visée palliative ou en cas de trop nombreuses métastases qui ne pourraient pas être contrôlées par chirurgie (en cas de métastases osseuses, cérébrales ou cutanées principalement).

5) Stratégies thérapeutiques

Sur la base des recommandations européennes (11) et françaises émises par la haute autorité de santé (37), des recommandations de prise en charge ont été proposées et sont rapportées dans la Figure 25 ci-dessous :

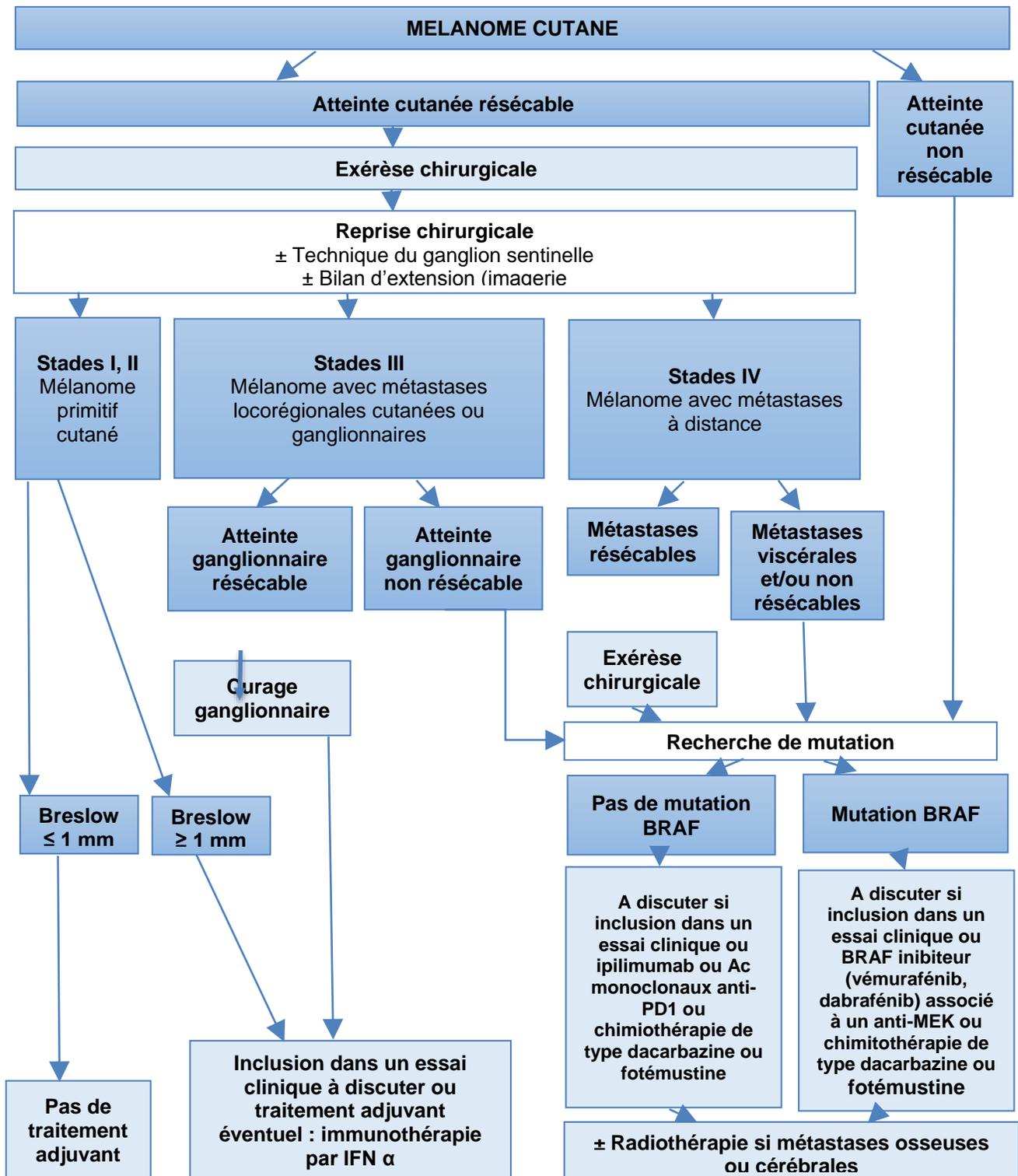


Figure 25 - Recommandation de prise en charge des patients atteints de mélanome cutané (31)

H. Suivi patients

Comme pour tout cancer, le risque de survenue d'un cancer secondaire à un cancer primaire est élevé, les patients nécessitent donc une surveillance rapprochée tout au long de leur vie.

Le suivi des patients ayant présenté un mélanome primaire dépend de la tumeur initiale et de son stade. Les 5 premières années suivant la résection sont les plus sensibles car le risque de développer des métastases est de 90 %. Ce suivi est principalement clinique : on recherche un éventuel nouveau mélanome ou des récurrences par inspection et palpation de tout le tégument (notamment au niveau de la cicatrice et des aires ganglionnaires). Pour les stades les plus avancés, le bilan clinique doit être complété par l'imagerie (31) (32).

Les objectifs du suivi des patients sont multiples, ils vont permettre (11) (32):

- L'identification des récurrences locales ou d'une progression de la maladie le plus précocement possible
- L'identification rapide d'autres tumeurs primaires ou des carcinomes cutanés non mélanome tels que les carcinomes basocellulaires ou les carcinomes épidermoïdes
- La réalisation d'éducation du patient et de sa famille proche, tant en termes de prévention que d'autodiagnostic
- La réalisation du suivi des éventuelles thérapies administrées au long cours après la chirurgie comme les thérapies adjuvantes
- Un suivi psychologique du patient, ayant subi l'annonce d'un cancer puis des traitements invasifs tels qu'une chirurgie ou une chimiothérapie ayant pu conduire à un impact néfaste sur sa qualité de vie
- Organiser les soins de support nécessaires à la qualité de vie et permettre un accompagnement social et une aide à la réinsertion professionnelle.

Stade du mélanome	Type d'examen	Fréquence du suivi
stade I	Examen clinique complet	Tous les 6 mois au cours des 5 premières années Puis tous les ans
stade II à III	Examen clinique complet	Tous les 3 mois au cours des 5 premières années Puis tous les ans
	Echographie locorégionale de la zone de drainage	Tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années
	Scanner abdominopelvien, cérébral, thoracique Parfois TEP et/ou IRM cérébrale → Recherche de métastases à distance	Fréquence adaptée au cas par cas
stade IV	Prise en charge adaptée spécialisée	

Tableau 11 - Recommandations du suivi des patients (11) (32)

IV. L'immuno-oncologie, une avancée majeure dans le traitement des cancers

A. Un peu d'histoire

A la fin du XVIIIe siècle, Edward Jenner, à l'origine du concept de l'immunologie posa les bases de cette science en découvrant que l'inoculation d'un virus de la vaccine permettait une protection contre la variole. Cette théorie est élargie au XIXe siècle lorsque Louis Pasteur conçoit un vaccin contre le choléra des poules et contre la rage.

Pendant de nombreuses années, le rôle du système immunitaire a été restreint à la protection de l'hôte contre les agressions extérieures des agents pathogènes (38).

William Coley, chef de service au Memorial Hospital de New-York à la fin du XIXe et au début du XXe siècle, fut le premier à injecter des produits bactériens à des patients atteints de cancer pour stimuler le système immunitaire et réduire les tumeurs. **(Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

Mais c'est au cours des années 1950 qu'est né le concept d'immunosurveillance des tumeurs par la mise en évidence du rôle sentinelle des lymphocytes dans la reconnaissance et l'élimination constante des cellules tumorales (38).

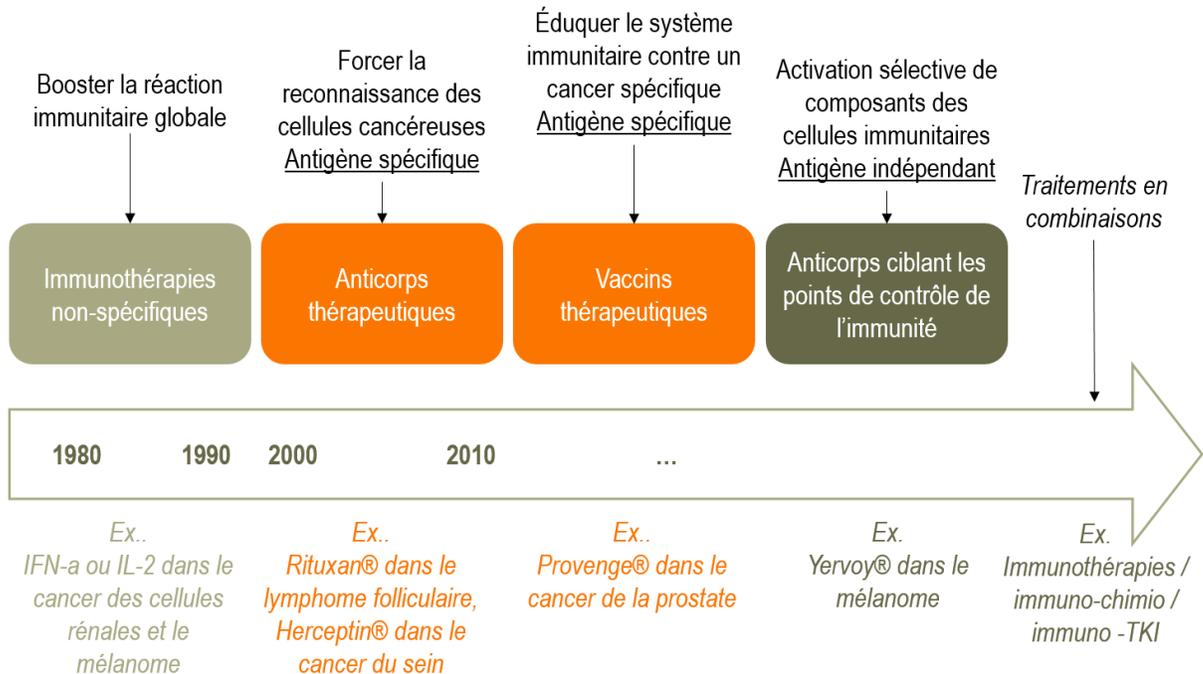


Figure 26– Histoire de l'immuno-oncologie (39)

Mais c'est au cours des années 1950 qu'est né le concept d'immunosurveillance des tumeurs par la mise en évidence du rôle sentinelle des lymphocytes dans la reconnaissance et l'élimination constante des cellules tumorales (38).

On classe les stratégies d'immunothérapie en deux parties :

- Non spécifique : stimulation générale du système immunitaire
 - Injection de cytokines stimulatrices (IFN)
 - Inhibition de cytokines inhibitrices
 - Inhibition de cellules immunosuppressives
- Spécifique : active (administration d'un Ag pour initier une réponse immunitaire adaptative) ou passive (administration d'effecteurs cellulaires spécifiques d'antigènes tumoraux)
 - Passive : injection d'Ac monoclonaux (Rituximab Rituxan®, Trastuzumab Herceptin®) ou transfert adoptif de CTL
 - Active : vaccination permettant d'induire des CTL tumeur spécifiques in vivo

Remarque: nomenclature des Acms (anticorps monoclonaux) selon leur « origine » :

Murins		...omab = mouse Ex: murinomab
Chimériques		...ximab = chimeric Ex: rituximab
Humanisés		...zumab = humanized Ex: alemtuzumab
Humains		...mumab = human Ex: adalimumab

C'est sur cette base qu'est née l'immuno-oncologie avec l'émergence de thérapies permettant de booster le système immunitaire.

B. Principes de l'immuno-oncologie

Comme précisé ci-dessus, il a été montré que le système immunitaire semble être à la fois impliqué dans la protection de l'hôte contre les agents pathogènes mais également dans la mise en place du foyer cancéreux.

Son rôle dans le développement des cancers est double: il a en effet la capacité de prévenir le développement des cellules tumorales mais peut également contribuer au développement de celles-ci.

Ce mécanisme antagoniste répond à la règle des trois E :

- **Elimination** : phase au cours de laquelle le système immunitaire va permettre la destruction de la tumeur (immunosurveillance)

- **Equilibre** : phase d'équilibre dynamique entre le système immunitaire et les variants tumoraux ayant survécu. Lors de cette phase, des mutations génétiques vont avoir lieu permettant le développement d'un clone résistant aux attaques du système immunitaire. Cette phase d'équilibre peut durer indéfiniment, ou bien se rompre.
- **Echappement** : au cours de cette phase, les variants tumoraux insensibles au système immunitaire entrent dans une phase de croissance, conduisant ainsi au développement d'une tumeur.

Les cellules cancéreuses possèdent en effet différents mécanismes par lesquels elles tentent d'échapper au système immunitaire : elles peuvent se rendre invisibles à ses yeux ou lui envoyer de fausses informations. (40)

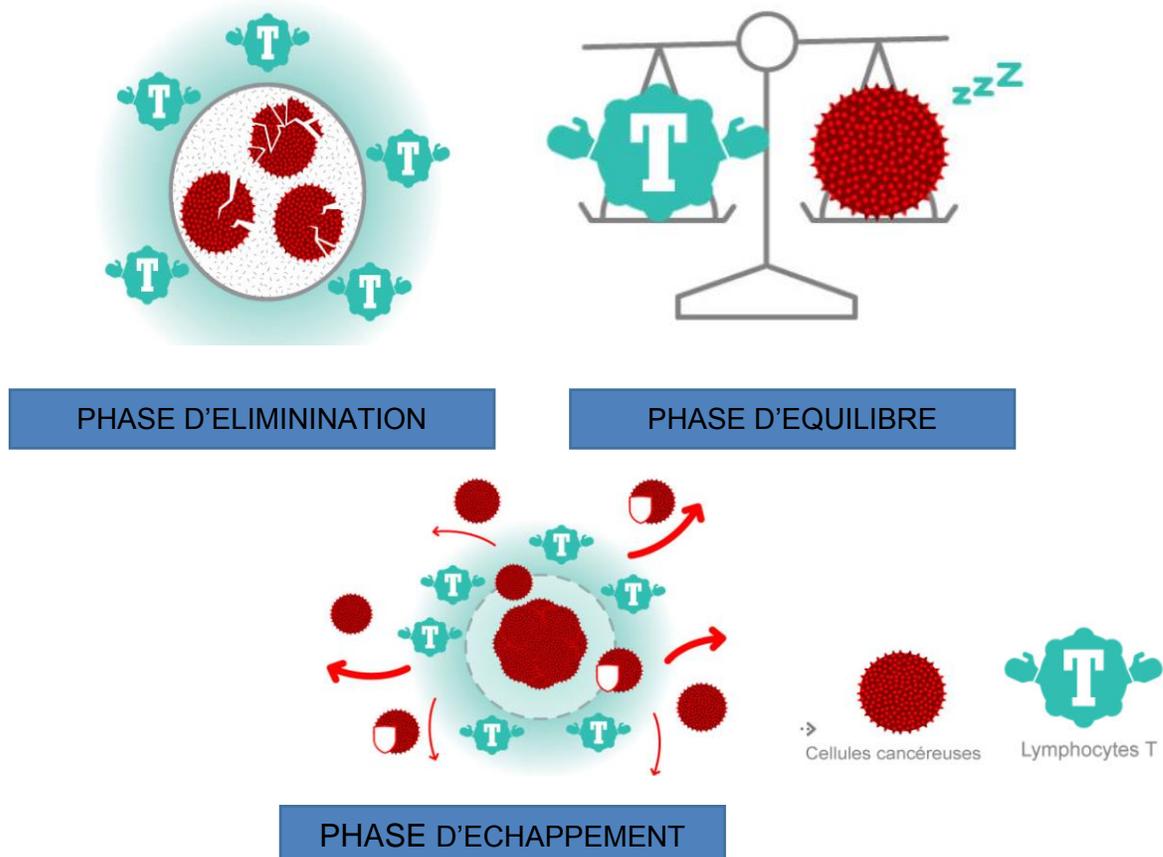


Figure 27– Rôle du système immunitaire dans le développement des cancers (40)

Ce mécanisme d'échappement au système immunitaire constitue la base de l'immuno-oncologie car en stimulant le système immunitaire, en lui redonnant le pouvoir de se défendre contre les attaques cancéreuses, il est possible de rétablir l'équilibre.

C. Deux modes d'actions des immunothérapies

1) Anti-CTLA4

La première immunothérapie mise sur le marché était l'ipilimumab YERVOY®, anticorps ciblant l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA4). L'ipilimumab va bloquer le signal inhibiteur des cellules T (induit par la voie du CTLA4), conduisant ainsi à une augmentation du nombre de cellules T effectrices et une augmentation de l'attaque immunologique directe par les cellules T effectrices contre les cellules cancéreuses. (41)

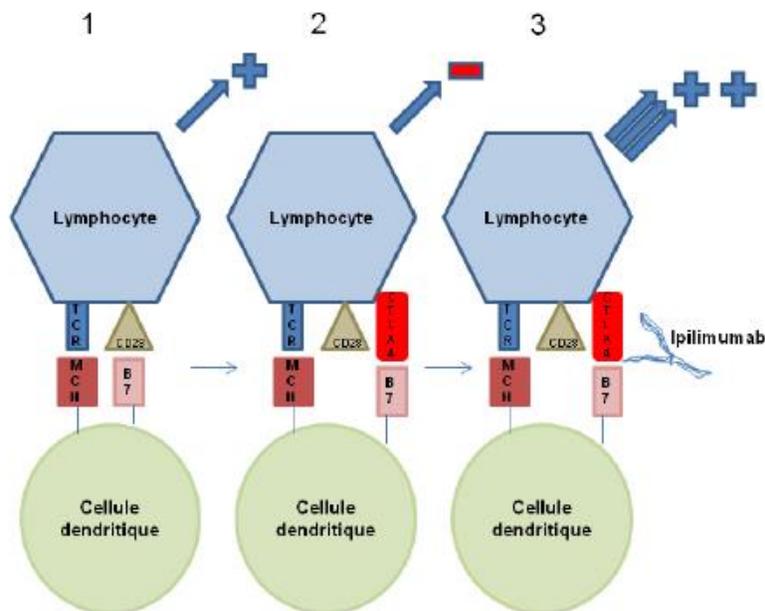


Figure 28 – Mécanisme d'action anti-CTLA4 (ipilimumab) (41)

2) Les antis PD1

Plus récemment, les anti-PD1 ont vu le jour avec l'arrivée de nivolumab Opdivo® et pembrolizumab Keytruda®.

Le récepteur Program Death PD-1 est un régulateur négatif de l'activité des cellules T. La liaison de PD-1 avec son ligand PD-L1 et PD-L2 (exprimés sur les cellules présentatrices de l'antigène, des tumeurs ou d'autres cellules du microenvironnement tumoral) entraîne une inhibition de la prolifération des cellules T.

En bloquant la liaison de PD-1 avec PD-L1 et PD-L2, les anti-PD1 vont potentialiser les réponses des cellules T, y compris les réponses anti tumorales. (41)

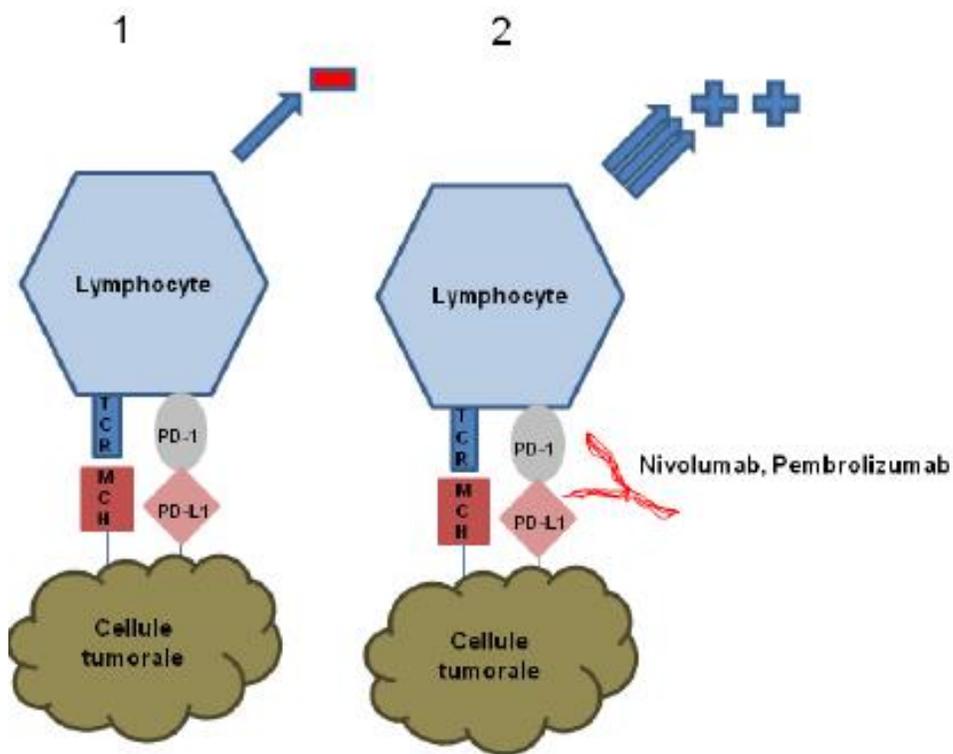


Figure 29 - Mécanisme d'action des anti-PD1 (nivolumab et pembrolizumab) (41)

L'arrivée des immunothérapies a apporté un bénéfice réel dans le traitement des cancers, et notamment du mélanome avancé. La figure ci-dessous donne une

idée précise de la réduction tumorale que l'on a pu observer lors des essais cliniques au bout de quelques semaines de traitement :



Figure 30 – Evolution tumorale après 108 semaines de traitement par immunothérapie

V. NIVOLUMAB (OPDIVO®)

Opdivo®, dont le principe actif est le nivolumab, constitue le **premier inhibiteur du récepteur de contrôle immunitaire Programmed cell Death-1 (PD-1)** enregistré en France.

A. Indications

Le nivolumab a reçu les indications suivantes :

- En monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un **mélanome avancé** (non résécable ou métastatique)
- Traitement des patients adultes atteints d'un **cancer bronchique non à petites cellules** (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure (2^{ème} ligne)
- En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un **carcinome à cellules rénales** avancé, en 2^{ème} ligne
- Traitement des patients adultes atteints d'un **lymphome de Hodgkin** classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologues et un traitement par brentuximab vedotin®
- En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (AMM avril 2017) (42)
- En monothérapie dans le cancer de la vessie (AMM LE 2 juin 2017)

B. Caractéristiques essentielles

1) Classe thérapeutique

Opdivo appartient à la classe des antinéoplasiques : anticorps monoclonal (IgG4) entièrement humain.

2) Composition

Nivolumab est un anticorps monoclonal anti-PD-1 entièrement humain, produit par des cellules ovariennes de hamster chinois grâce aux techniques d'ADN recombinant. (43)

3) Forme pharmaceutique

Opdivo® est présenté sous la forme d'une solution pour perfusion à diluer ou non, stérile, apyrogène et sans conservateur.

La solution doit être claire à opalescente, incolore à jaune pâle, avec parfois quelques particules. (43)



4) Prescription, posologie et mode d'administration

Opdivo est un médicament à usage hospitalier.

La prescription et le suivi du traitement par Opdivo® doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.

La dose recommandée du nivolumab est de **3 mg/kg**, exclusivement administrée par voie intraveineuse de 60 minutes, toutes les 2 semaines.

Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement.

Le rôle du praticien dans le suivi du traitement est primordial.

Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées.

Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement.

La perfusion doit être administrée à l'aide d'un filtre en ligne stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 µm à 1,2 µm).

Le nivolumab ne doit pas être administré en IV direct, ni en bolus IV.

La dose totale de nivolumab requise peut être perfusée directement sans dilution à la concentration de 10 mg/mL en administration intraveineuse ou peut être diluée jusqu'à une concentration minimale de 1 mg/mL, dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou de glucose à 50 mg/mL (5%). (43)

a. En monothérapie

Comme nous l'avons vu précédemment, la mise en place du traitement par nivolumab se fait en fonction du statut BRAF de la tumeur à traiter:

- BRAF non muté: nivolumab ou pembrolizumab en 1^{ère} ligne et ipilimumab en 2^{ème} ligne
- BRAF muté: vémurafénid ou dabrafénid (thérapie anti-BRAF) en monothérapie ou associée à un anti-MEK (dabrafénid/tramétinid ou vémurafénid/cobimétinid).

Nivolumab ou pembrolizumab viendra en 2^{ème} ligne.

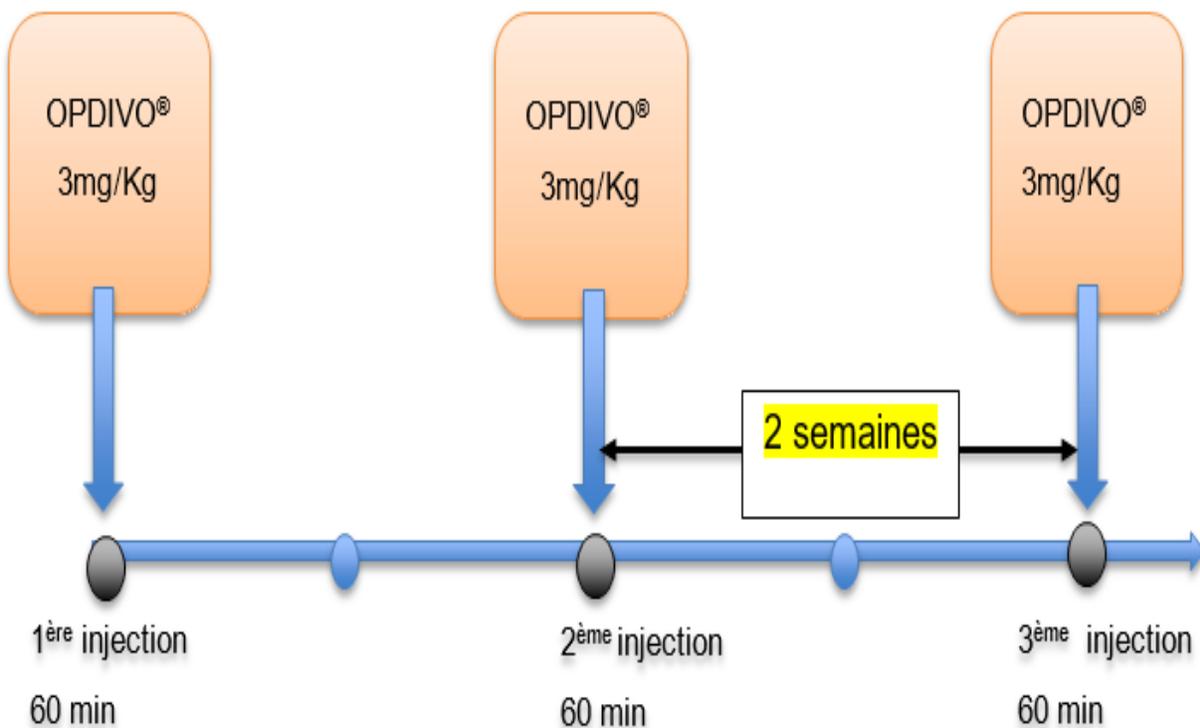
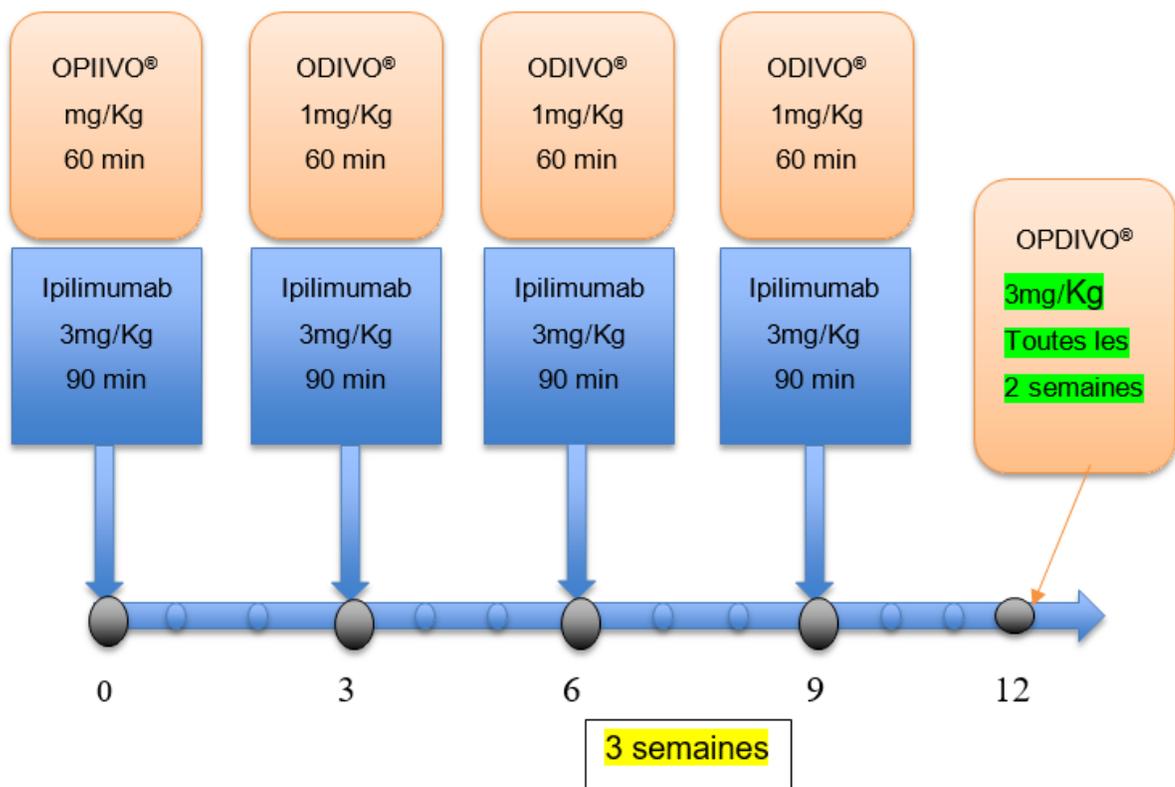


Figure 31 : schéma posologique du Nivolumab en monothérapie

b. En association avec ipilimumab

Opdivo® est administré d'abord puis ipilimumab le même jour dans des poches différentes avec des filtres distincts. Toutes les 3 semaines, on administre l'association nivolumab/ipilimumab, pendant 4 cycles. Au 5ème cycle, on reprend avec Opdivo® seul avec un schéma posologique identique à la monothérapie.



83

Figure 32 : schéma posologique du nivolumab en association avec ipilimumab

L'association des deux molécules entraîne une modification des effets indésirables comme nous le traiterons ensuite dans l'étude de tolérance.

Il est donc très important de considérer l'état du patient et de la tumeur avant la mise en place de cette thérapie.

5) Prix

Le journal officiel a publié le 27 décembre 2016 le tarif de remboursement pour le traitement du mélanome cutané avancé (non résecable ou métastatique) ainsi que pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules et le carcinome à cellules rénales :

- 1319.63 euros : flacon de 10 mL
- 527.852 euros : flacon de 4 mL

Le cout mensuel du traitement par patient est de l'ordre de 5000 à 6000 euros.

C. Mécanisme d'action

Le récepteur PD-1 est un régulateur clé de l'activité des cellules T et contrôle l'inhibition tumorale spécifique de la réponse de ces cellules. La liaison du récepteur PD-1 sur les cellules T activées aux protéines ligands PD-L1 et PD-L2 (Programmed Death-Ligand 1 et 2) entraîne une inhibition de la prolifération et de la survie des cellules T ainsi que l'inhibition de la sécrétion de cytokines. L'expression de PD-L1 et de PD-L2 par les cellules malignes ou par d'autres cellules, dont les cellules immunitaires, permet ainsi à de multiples types de tumeurs d'échapper à la destruction médiée par l'immunité.

Le nivolumab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G4 totalement humain qui potentialise les réponses des cellules T in vitro par un blocage des liaisons avec les ligands PD-L1. Il se lie au récepteur de la molécule de co-stimulation PD-1 exprimé à la surface des lymphocytes T, et son ligand, le PDL-1, exprimé par les cellules tumorales.

En l'absence de traitement, le récepteur et son ligand sont liés, une sorte de bouclier se forme rendant ainsi invisible la cellule cancéreuse au système immunitaire du patient.

Lors d'un traitement par des anti-PD-1 et des anti-PDL-1, la molécule bloque cette liaison et permet au système immunitaire de reconnaître et de réagir contre la cellule cancéreuse.

Les cellules tumorales peuvent ainsi être éliminées grâce aux cellules T.

Le nivolumab est un régulateur négatif de l'activité des cellules T en potentialisant leur action.

Son action est multiple puisqu'il agit sur les cellules T mais aussi sur les lymphocytes B et LK par son action anti-PD-1 et anti-PDL-1.

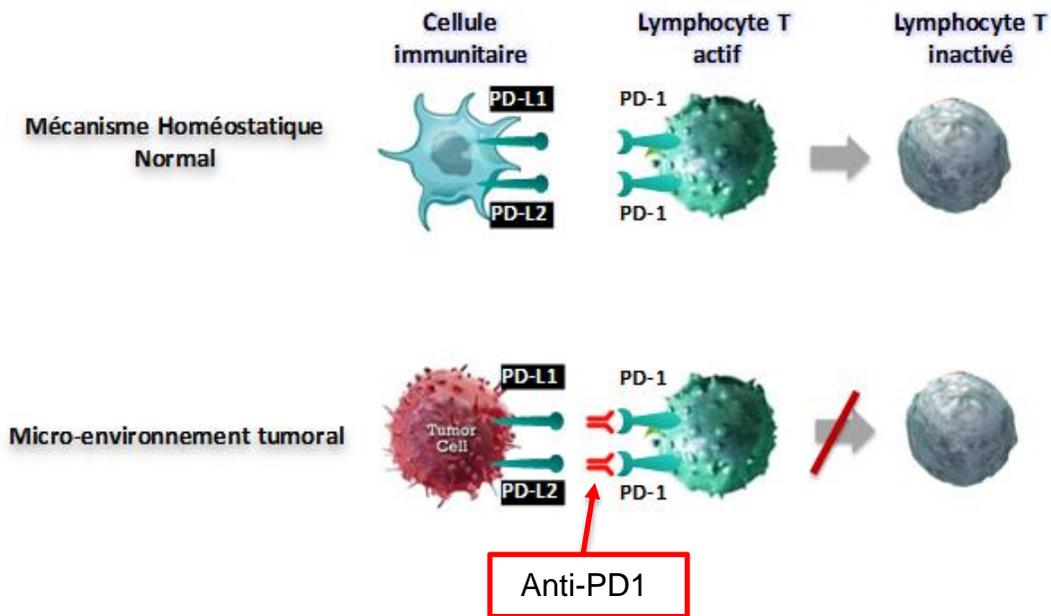


Figure 33- Inhibition du système immunitaire par la liaison PD-1 à leur récepteur dans l'environnement micro-tumoral

Compte-tenu de ce mécanisme d'action, un vaste programme de développement a été mis en place à l'échelle mondiale, consistant en plus de 35 essais incluant plus de 7 000 patients, afin d'étudier nivolumab, administré en monothérapie ou en association, dans le traitement de nombreux types de cancers. Cinq essais

cliniques ont été arrêtés précocement pour atteinte de l'objectif principal et démonstration de la supériorité du nivolumab par rapport à son comparateur dans chacune de ces études. (44),(45)

D. Pharmacocinétique

Les données de pharmacocinétique de nivolumab en dose unique ont été analysées chez 39 patients présentant un cancer réfractaire ou en rechute.

Après l'administration IV d'une dose unique de nivolumab entre 0,3 mg/kg et 10 mg/kg :

- le volume de distribution moyen était de 83 à 113 ml/kg
- la clairance moyenne était de 0.13 to 0.19 ml/h/kg
- la demi-vie d'élimination se situait entre 17 et 25 jours (46)

Il a par ailleurs été montré que l'âge, le sexe, la race, le type de tumeur, la taille de la tumeur et l'insuffisance hépatique n'ont pas d'incidence sur la clairance du nivolumab. Chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques, il n'y a pas eu de différence de clairance du nivolumab cliniquement importante entre les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée ou une insuffisance hépatique légère et les patients présentant une fonction rénale normale (les données chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population et le nivolumab n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère). Toutefois, le nivolumab doit être administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN], quel que soit le taux des ASAT) ou sévère (bilirubine totale > 3 fois LSN, quel que soit le taux des ASAT). (43) (36)

E. Efficacité et Tolérance du nivolumab dans le traitement du mélanome

L'autorisation de mise sur le marché a été obtenue sur la base des résultats de plusieurs études :

- Etude **CA209037** : étude de phase III, randomisée en ouvert, ayant comparé le nivolumab en monothérapie versus traitement au choix de l'investigateur (dacarbazine ou association carboplatine + paclitaxel) chez des patients mutés ou non mutés B-RAF
- Etude **CA209066** : étude de phase III, randomisée, en double aveugle, ayant comparé le nivolumab en monothérapie versus dacarbazine en monothérapie chez des patients non mutés B-RAF
- Etude **CA209067** : étude de phase III, randomisée, en double aveugle ayant comparé le nivolumab en monothérapie versus l'association nivolumab + ipilimumab versus ipilimumab en monothérapie chez des patients mutés ou non mutés B-RAF

1) Efficacité du nivolumab dans le traitement du mélanome avancé

a. Etude CA209037

L'étude a inclus des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique) et ayant progressé sous ou après traitement par ipilimumab et inhibiteur de BRAF.

Avec un ratio de 2:1, les patients ont reçu :

- Soit nivolumab IV à 3 mg/kg toutes les 2 semaines
- Soit une chimiothérapie (au choix de l'investigateur)
 - dacarbazine (1000 mg/m² toutes les 3 semaines)
 - carboplatine (AUC 6 toutes les 3 semaines) + paclitaxel (175 mg/m² toutes les 3 semaines).

Les patients ont été traités jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Les évaluations tumorales ont eu lieu 9 semaines après randomisation et ont été poursuivies toutes les 6 semaines durant la première année et ensuite toutes les 12 semaines. (43)

Sont exclus de l'étude, les patients présentant des métastases cérébrales ou leptoméningées, un mélanome oculaire, une maladie auto-immune active ou une maladie nécessitant la prise de corticoïdes systémiques ou autre immunosuppresseur, ou ayant été préalablement traités par dacarbazine, carboplatine et paclitaxel ou patients ayant présenté des effets secondaires de grade 4 lié à un traitement par ipilimumab. (46)

Au total, 405 patients ont été randomisés dont 272 patients dans le groupe nivolumab et 133 dans le groupe chimiothérapie.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes, à l'exception des antécédents de métastases cérébrales (19 % dans le groupe nivolumab vs 13 % dans le groupe chimiothérapie), et du taux de LDH supérieure à limite normale supérieure à l'inclusion (51 % vs 35 %).

L'âge moyen était de 59,2 ans et 64 % des patients étaient de sexe masculin. La majorité (75 %) des patients avait une maladie de stade M1c au début de l'étude et 73 % des patients avaient un mélanome cutané.

L'efficacité du nivolumab a été jugée sur la base de 2 critères principaux :

- le pourcentage de réponse objective qui correspond à la proportion de patients ayant obtenu une réponse complète ou partielle au cours du traitement
- la survie globale qui correspond à la durée entre la randomisation et le décès du patient

Ainsi que 2 critères de jugement secondaires :

- la survie sans progression : durée entre la randomisation et la survenue d'une progression de la maladie ou du décès (quelle qu'en soit la cause)
- la survie globale selon le statut PD-L1 (afin de déterminer si le ligand PDL1 est un biomarqueur prédictif)

L'analyse finale a été réalisée sur la base de 120 patients traités par nivolumab et de 47 patients traités par chimiothérapie ayant eu un suivi d'au moins 6 mois.

	Groupe nivolumab (N=120)	Groupe chimiothérapie (N=47)
Durée médiane de traitement	4,7 mois	2 mois
Pourcentage de réponse objective	31,7%	10,6%
Survie globale ¹		
Survie globale médiane	15,5 mois	13,7 mois
Taux de survie à 6 mois	76.7%	78.6%
Survie sans progression médiane	3,42 mois	2,69 mois
Taux de survie sans progression à 6 mois	69%	64%
Survie globale selon le statut PD-L1	Taux de réponse supérieur chez les patients PD-L1 + (43.6%) vs PD-L1 – (20.3%)	-
Durée médiane de réponse	Non atteinte	3,6 mois
Délai médian de réponse	2,1 mois	3,5 mois

¹ les données finales de survie globale n'étaient pas disponibles car des patients étaient encore en vie au moment de l'analyse de la réponse objective. Ces données basées sur l'analyse intermédiaire.

Tableau 12 - résultats d'efficacité du nivolumab – Etude CA209037 (43) (46)

Au moment de cette analyse, les données de survie globale n'étaient pas matures. Néanmoins, l'analyse préliminaire de la survie globale n'a pas montré de différence statistiquement significative entre le nivolumab et la chimiothérapie mais il existe des facteurs potentiels de confusion, tel qu'un nombre plus élevé dans le groupe nivolumab de patients présentant des métastases cérébrales à l'inclusion, facteur prédictif d'une évolution défavorable des patients atteints de mélanome.

Il est à noter que parmi les 133 patients traités par la chimiothérapie, 42 ont finalement reçu nivolumab. (47) (36) (46)

b. Etude CA209066

L'objectif de cette étude de phase III était de comparer l'efficacité et la tolérance, en première ligne de traitement, du nivolumab en monothérapie versus dacarbazine en monothérapie chez des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique et n'ayant pas de mutation B-RAF.

Les patients ont été stratifiés selon leur statut PD-1 (positif vs négatif) ainsi que leur stade métastatique (M0/M1a/M1b versus M1c). Avec un ratio de randomisation de 1:1, les patients ont reçu :

- soit nivolumab 3mg/kg en perfusion IV toutes les 2 semaines + Placebo en perfusion IV toutes les 3 semaines
- soit dacarbazine 1 000 mg/m² en perfusion IV toutes les 3 semaines + Placebo en perfusion IV toutes les 2 semaines (46)

Le traitement était poursuivi tant qu'un bénéfice clinique était observé ou jusqu'à intolérance au traitement.

Les patients présentant des métastases cérébrales ou leptoméningées, un mélanome oculaire, une maladie auto-immune active ou une maladie nécessitant la prise de corticoïdes systémiques ou autre immunosuppresseur dans les 14

jours précédents l'administration du produit à l'étude, ayant présenté un cancer dans les 3 ans précédant l'inclusion, ayant déjà reçu un traitement par anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou anti-CTLA-4 ont été exclus de l'étude (11)

Au total, 418 patients ont été randomisés avec 210 patients inclus dans le groupe nivolumab et 208 patients dans le groupe dacarbazine.

Les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes. L'âge moyen était de 62,7 ans et 59 % étaient de sexe masculin.

La plupart des patients avaient un bon état général à l'inclusion avec un statut de performance ECOG (cf annexe 1) de 0 (64 %) ou 1 (34 %) et 61 % des patients avaient une maladie de stade M1c à l'entrée dans l'étude.

Les évaluations tumorales ont été effectuées selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) version 1.1 (cf. annexe 2)

Pour cette étude, le critère principal de jugement de l'efficacité était la survie globale.

Les paramètres suivants ont été analysés comme critères de jugement secondaires :

- Survie sans progression
- Pourcentage de réponse objective
- Survie globale selon le statut PD-L1 du patient
- Variations moyennes des scores de qualité de vie

Les résultats d'efficacité de l'étude CA209066 sont présentés dans le ci-dessous (46) (48)

	Groupe nivolumab	Groupe dacarbazine
Durée médiane de traitement	6,5 mois	2,1 mois
Survie globale (p<0.0001)		
Survie globale médiane	Non atteinte *	10.84 mois
Estimation du Taux de survie à 6 mois	84%	72%
Estimation du Taux de survie à 12 mois	73%	42%
Survie sans progression (SSP) (p<0.0001)		
Survie sans progression médiane	5,1 mois	2,2 mois
Taux de survie sans progression à 6 mois	48%	18%
Taux de survie sans progression à 12 mois	42%	NA**
Pourcentage de réponse objective (p<0.0001)	84 (40%)	29 (13.9%)
Taux de réponse complète	16 (7,8%)	2 (1%)
Taux de réponse partielle	68 (32,4%)	27 (13%)
Durée médiane de réponse	Non atteint	6 mois
Délai médian de réponse	2.1 mois	2.1 mois
Survie globale selon le statut PD-L1	Pas de différence entre les statuts PD-L1 + et PD-L1 -	

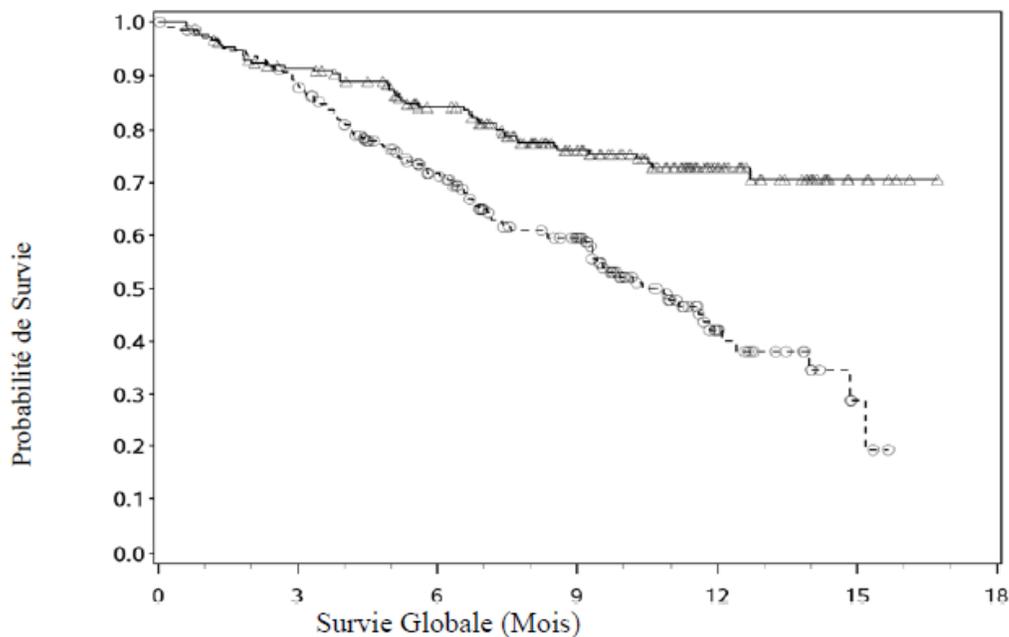
*au moment de l'analyse intermédiaire, un nombre insuffisant de patients étaient décédés

**toutes les SSP étaient inférieures à 12 mois dans le groupe dacarbazine

Tableau 13 - résultats d'efficacité du nivolumab – Etude CA209066

L'analyse des différents sous-groupes de patients (statut de performance ECOG, stade métastatique, métastases cérébrales à l'inclusion, et niveau de LDH) a

montré que le bénéfice en terme de survie globale est observé de façon constante. (48) (36) (46)



—△— Nivolumab (événements : 50/210), médiane et IC 95% : N.A.
---○--- Dacarbazine (événements : 96/208), médiane et IC 95% : 10,84 (9,33 ; 12,09)

Figure 34 – Survie globale (étude CA209066)

c. Etude CA209067

L'objectif de cette étude de phase III était de comparer l'efficacité et la tolérance, en première ligne de traitement, du nivolumab en monothérapie versus ipilimumab en monothérapie et l'association nivolumab + ipilimumab versus ipilimumab en monothérapie chez des patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique avec ou sans mutation B-RAF.

Les patients ont été stratifiés selon leur statut PD-L1 (positif vs négatif), l'absence ou la présence de mutation B-RAF ainsi que leur stade métastatique (M0/M1a/M1b versus M1c). Avec un ratio de randomisation de 1:1:1, les patients ont reçu :

- soit nivolumab à 3 mg/kg en perfusion IV toutes les 2 semaines + Placebo d'ipilimumab aux semaines 1 et 4 ainsi + Placebo de nivolumab à la semaine 4 des cycles 1 et 2
- soit nivolumab 1 mg/kg et ipilimumab à 3 mg/kg en perfusion IV toutes les 3 semaines puis après avoir reçu 4 doses de traitements, nivolumab à 3 mg/kg toutes les 2 semaines. Les patients de ce groupe devaient recevoir un placebo de nivolumab aux semaines 3 et 5 des cycles 1 et 2
- ipilimumab à 3 mg/kg en perfusion IV toutes les 3 semaines + Placebo de nivolumab aux semaines 1, 3, 4 et 5 des cycles 1 et 2 puis toutes les 2 semaines.

Un cycle était défini par une durée de 6 semaines.

Les critères d'exclusion étaient identiques à ceux de l'étude CA209066.

L'évaluation de l'efficacité du traitement (évaluations tumorales) a été réalisée 12 semaines après la randomisation, puis toutes les 6 semaines la première année, puis toutes les 12 semaines.

Le traitement était poursuivi tant qu'un bénéfice clinique était observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement.

Au total, 945 patients ont été randomisés avec 316 patients inclus dans le groupe nivolumab, 314 dans le groupe nivolumab + Ipilimumab, 315 dans le groupe ipilimumab.

Les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les trois bras de traitement. L'âge médian était de 61 ans (de 18 à 90 ans) et 65 % des patients étaient des hommes.

Les deux co-critères de jugement principaux étaient :

- la survie sans progression
- la survie globale

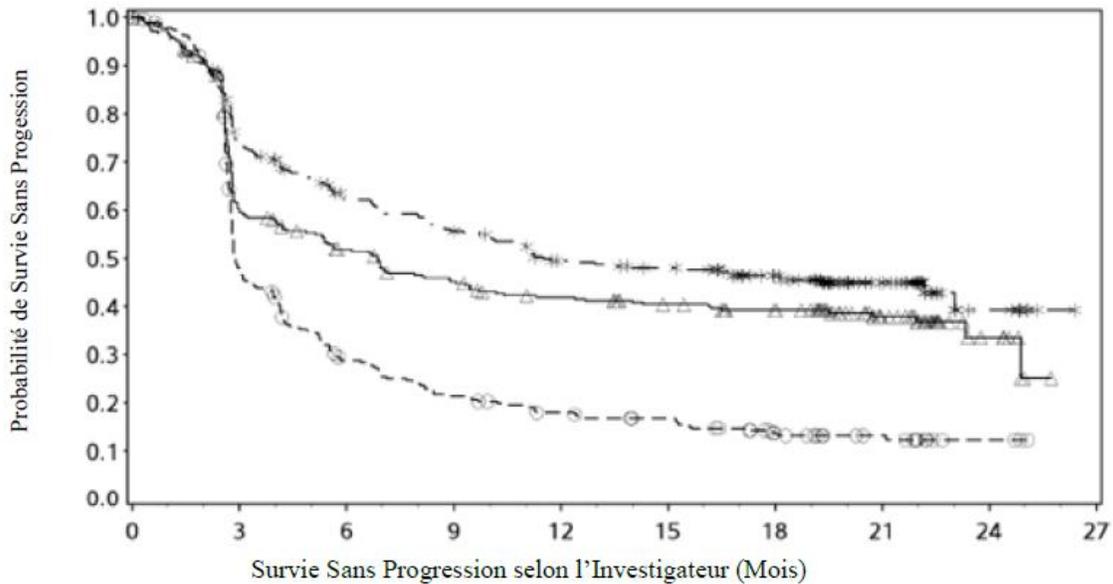
Les critères de jugement secondaires étaient les suivants :

- Le pourcentage de réponse objective
- La survie globale selon le statut PD-L1 du patient

	Groupe nivolumab + ipilimumab	Groupe nivolumab	Groupe ipilimumab
Survie sans progression			
Survie sans progression médiane	11.5 mois	6,9 mois	2,9 mois
Taux de survie sans progression à 6 mois		52%	29%
Taux de survie sans progression à 12 mois		45%	21%
Survie globale médiane	Non atteinte au moment de l'analyse	Non atteinte au moment de l'analyse	Non atteinte au moment de l'analyse
Pourcentage de réponse objective	58%	44%	19%
Durée médiane de réponse	Non atteinte	22,3 mois	14,4 mois

Tableau 14 - Résultats d'efficacité de l'étude CA209067

Les données de survie globale n'étaient pas matures au moment de l'analyse des résultats de l'étude. (49)_(46)_(36)



- *--- Nivolumab+ipilimumab (événements :161/314), médiane et IC 95% : 11,50 (8,90 ; 22,18).
Taux de SSP à 12 mois et IC 95% : 49% (44 ; 55)
- △— Nivolumab (événements : 183/316), médiane et IC 95% : 6,87 (4,34 ; 9,46).
Taux de SSP à 12 mois et IC 95% : 42% (36 ; 47)
- Ipilimumab (événements : 245/315), médiane et IC 95% : 2,89 (2,79 ; 3,42).
Taux de SSP à 12 mois et IC 95% : 18% (14 ; 23)

Figure 35 – Résultats survie sans progression (étude CA209067) (43)

En conclusion :

Ces études pivots ont montré que le nivolumab prolonge de manière significative la survie sans progression des patients atteints de mélanome.

L'étude CA209066 a montré également un bénéfice en termes de taux de survie globale, les données pour l'ensemble des études nécessitant d'être plus matures pour permettre de mettre en évidence une différence statistiquement significative. S'agissant d'une population de patients bénéficiant de peu d'options thérapeutiques, le CHMP¹ a conclu que l'efficacité du nivolumab chez les patients atteints de mélanome avancé non résecable ou métastatique était démontrée.

¹ CHMP : Committee for Medicinal products for Human use

Il a donc été demandé au titulaire de l'AMM² de soumettre des données plus à jour de survie globale ainsi que de mettre en place des études permettant d'identifier des sous-populations de patients qui bénéficieraient du maximum de l'efficacité du traitement et d'autres qui répondraient moins. (46)

Cela permettrait de déterminer les patients pouvant répondre au mieux au traitement et d'éviter ainsi d'administrer ce traitement lourd à des patients identifiés comme faible répondeur.

2) Profil de tolérance du nivolumab

a. Profil de tolérance générale

Les études pivots CA209037, CA209066 et CA209067 ont permis également d'évaluer la tolérance du nivolumab.

De par le mécanisme d'action immunologique du nivolumab, le profil de tolérance est associé à un risque accru d'effets indésirables d'origine immunologique affectant le système cutané, gastro-intestinal, endocrinien, hépatique, pulmonaire et rénal.

Le RCP³ contient donc l'ensemble des informations relatives à la prise en charge de ces effets indésirables d'origine immunologique.

La plupart des patients inclus dans l'étude de ces 3 études ont présenté un événement indésirable (entre 93% et 99%). Les effets indésirables les plus

² AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

³ RCP : Résumé Caractéristiques Produit

	Etude CA209066		Etude CA209067		Etude CA209037	
	nivolumab	dacarbazine	nivolumab	ipilimumab	nivolumab	Chimiothérapie
E.I.						
Nausées	93%	95%	99%	99%	99%	96%
Vomissements	23%	47%	28%	29%	29%	43%
Diarrhée	11%	25%	17%	16%	18%	26%
Fatigue	25%	22%	31%	46%	28%	18%
Prurit	32%	25%	44%	42%	46%	50%
Rashs cutanés	22%	12%	23%	39%	24%	4%
Toux	22%	8%	28%	24%	16%	5%
	12%	12%	22%	20%	21%	7%
E.I. ayant conduit à l'arrêt du traitement	7%	12%	14%	23%	13%	16%
EI ayant entraîné le décès au maximum dans les 30 jours suivant la dernière dose	6%	8%	5%	6%	11%	3%
EI ayant entraîné le décès au maximum dans les 100 jours suivant la dernière dose	15%	27%	16%	18%	ND	ND
Décès imputés au traitement	0	0	0	0	0	0

*la majorité des décès était liés à la progression de la maladie

Tableau 15 - Profil de tolérance générale observée dans les essais cliniques CA209066, CA209067 et CA209037

fréquemment observés ont été les suivants : fatigue, prurit, nausées, diarrhées et rash. Aucun décès n'a été considéré comme relié au traitement.

Une surveillance continue des patients doit être effectuée pendant toute la durée du traitement et au moins 5 mois après l'arrêt. En effet, c'est en particulier au cours des 5 premiers mois de traitement que la plupart des effets indésirables d'origine immunologique sont susceptibles d'apparaître.

La majorité des E.I d'origine immunologique s'est améliorée ou résolue suite à une prise en charge appropriée, avec notamment, selon la sévérité de l'effet, des suspensions de traitements et l'administration de corticoïdes et/ou autres immunosuppresseurs. En cas d'E.I. sévères et récurrents ou pouvant menacer le pronostic vital, le traitement devra être définitivement arrêté.

Il est majeur de suivre l'ensemble des recommandations de prise en charge de ces E.I car il pourrait en effet conduire à un arrêt trop précoce du traitement et constituerait une perte de chance pour les patients puisque le traitement par nivolumab ou ipilimumab sera contre indiqué.

Si le médecin à recours à une corticothérapie, il est important de veiller à :

- Ne pas reprendre le nivolumab tant que les corticoïdes sont en place
- Faire une décroissance progressive des doses de corticoïdes pendant au moins 1 mois. En effet, une décroissance trop rapide peut conduire à une aggravation ou une récurrence de l'effet indésirable (46) (43) (47) (49) (48)

Tout ce temps de corticothérapie est perdu pour le traitement du cancer par nivolumab.

b. Effets indésirables d'origine immunologique (46) (43)

- Effets indésirables endocriniens

Les effets indésirables endocriniens observés sont principalement des troubles thyroïdiens (hypothyroïdie et hyperthyroïdie), hypophysite, insuffisance surrénale, diabète et acidocétose diabétique.

Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie:

- L'incidence des troubles thyroïdiens était de 8.6% (149/1728)
- Le délai médian de survenue des endocrinopathies était de 2,8 mois
- Une résolution est survenue chez 45% des patients dans un délai de 0,4 à 96,1 semaines.

Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab:

- L'incidence des troubles thyroïdiens était de 23,7% (106/448).
- Le délai médian de survenue des endocrinopathies était de 1,5 mois
- Une résolution est survenue chez 45% des patients dans un délai de 0,4 à 74,4 semaines.

L'arrêt définitif et l'administration de corticoïdes hautes doses doit être envisagée en cas d'endocrinopathies pouvant menacer le pronostic vital.

- Effets indésirables gastro-intestinaux

Les effets indésirables gastro-intestinaux sont principalement représentés par des diarrhées et des colites.

Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie:

- L'incidence des diarrhées et des colites était de 13.6% (235/1728)
- Le délai médian de survenue était de 1,8 mois
- Une résolution est survenue chez 89% des patients dans un délai de 0,1 à 88,3 semaines.

Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab:

- L'incidence des diarrhées et des colites était de 45,5% (106/448).
- Le délai médian de survenue était de 1,1 mois
- Une résolution est survenue chez 90,6% des patients dans un délai de 0,1 à 78,7 semaines.

L'arrêt définitif et l'administration de corticoïdes hautes doses doit être envisagée en cas de diarrhées et de colites de grade 3 ou 4.

- Effets indésirables hépatiques

Les effets indésirables hépatiques sont principalement représentés par des anomalies de la fonction hépatique (augmentation des ASAT, ALAT, Gamma-GT, bilirubine)

Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie:

- L'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 7% (121/1728)
- Le délai médian de survenue était de 1,9 mois
- Une résolution est survenue chez 79% des patients dans un délai de 0,1 à 82,6 semaines.

Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab:

- L'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 27,9% (125/448).
- Le délai médian de survenue était de 1,4 mois
- Une résolution est survenue chez 92,8% des patients dans un délai de 0,1 à 53,1 semaines.

L'arrêt définitif et l'administration de corticoïdes hautes doses doit être envisagée en cas d'anomalie de la fonction hépatique de grade 3 ou 4.

- Effets indésirables pulmonaires

Les effets indésirables pulmonaires sont principalement représentés par des pneumopathies inflammatoires et interstitielles.

Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie:

- L'incidence des pneumopathies était de 3,2% (56/1728)
- Le délai médian de survenue était de 3,6 mois
- Une résolution est survenue chez 84% des patients dans un délai de 0,6 à 53,1 semaines.

Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab:

- L'incidence des pneumopathies était de 7,4% (125/448).
- Le délai médian de survenue était de 2,3 mois
- Une résolution est survenue chez 87,9% des patients dans un délai de 0,3 à 46,9 semaines.

L'arrêt définitif et l'administration de corticoïdes hautes doses doit être envisagé en cas de pneumopathies de grade 3 ou 4.

- Effets indésirables rénaux

Les effets indésirables rénaux sont principalement représentés par des néphrites et dysfonctions rénales.

Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie:

- L'incidence des néphrites et dysfonctions rénales était de 3,2% (55/1728)
- Le délai médian de survenue était de 2,3 mois
- Une résolution est survenue chez 62% des patients dans un délai de 0,1 à 77,1 semaines.

Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab:

- L'incidence des néphrites et dysfonctions rénales était de 4,2% (19/448).
- Le délai médian de survenue était de 2,6 mois
- Une résolution est survenue chez 89,5% des patients dans un délai de 0,4 à 42,6 semaines.

L'arrêt définitif et l'administration de corticoïdes hautes doses doit être envisagée en cas d'élévation de la créatinine sérique de grade 4.

- Effets indésirables cutanés

Les effets indésirables cutanés sont principalement représentés par des rash cutanés.

Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie:

- L'incidence des rashes était de 28,0% (55/1728)
- Le délai médian de survenue était de 1,4 mois
- Une résolution est survenue chez 62% des patients dans un délai de 0,1 à 113,7 semaines.

Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab:

- L'incidence des rashes était de 63,4% (284/448).
- Le délai médian de survenue était de 0,5 mois
- Une résolution est survenue chez 67,6% des patients dans un délai de 0,1 à 74 semaines.

Le traitement devra être interrompu en cas de rash de grade 3 et définitivement arrêté en cas de rash de grade 4 et l'administration de corticoïdes hautes doses devra être envisagé.

Quelques cas de syndrome de Stevens-Johnson ou de nécrolyse épidermique toxique, dont certains d'issue fatales ont été notifiés.

- Hypersensibilité/Réaction à la perfusion

Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie:

- L'incidence des hypersensibilité/réaction à la perfusion était de 4,1% (71/1728)

Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab:

- L'incidence des hypersensibilité/réaction à la perfusion était de 3,8% (17/448).

Les patients présentant une hypersensibilité/réaction à la perfusion de sévérité légère à modéré peuvent recevoir le traitement avec une prémédication appropriée (antihistaminiques injectables par exemple). Une réaction sévère doit conduire à l'arrêt définitif du traitement.

Les recommandations de prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique sont présentées dans l'annexe 2.

c. Tolérance post marketing

La tolérance est ensuite évaluée par la pharmacovigilance de routine.

C'est un facteur primordial dans la mise en place des traitements et de son suivi, particulièrement pour les nouvelles classes thérapeutiques.

Cette tolérance est activement surveillée par les prescripteurs. D'ailleurs ce sujet a fait l'objet de nombreuses publications lors des journées dermatologiques de Paris qui ont eu lieu en décembre 2016.

3) Evaluation du rapport bénéfice/risque et apport de la molécule

L'agence européenne du médicament (EMA) a conclu que les études pivots fournies par le titulaire ont montré un bénéfice clinique significatif dans le traitement des patients atteints de mélanome avancé.

Pour le traitement de 1^{ère} ligne (patients naïfs de traitement), nivolumab a montré un bénéfice statistiquement significatif en termes de survie globale. Pour le traitement de patients ayant déjà reçu un traitement, nivolumab a montré un bénéfice cliniquement significatif en termes de taux de réponse.

La toxicité du nivolumab a été considérée comme gérable, à l'aide des recommandations de prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique et le plan de gestion des risques mis en place. (46)

A l'échelle française, la haute autorité de santé (HAS) a conclu lors de son évaluation que le rapport bénéfice/risque était important compte-tenu que le nivolumab est un traitement à visée curative d'un cancer à fort potentiel métastatique tel que le mélanome.

Il est attendu pour Opdivo® un impact sur la morbidité et la mortalité des patients naïfs de traitement.

L'HAS a donc considéré que le service médical rendu (SMR) d'Opdivo® est important :

- en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique)
- en monothérapie dans le traitement du carcinome à cellules rénales

La commission de transparence a également rendu son avis sur l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qu'elle a considéré comme modéré (ASMR III) dans les mêmes indications.

Il est à noter que l'HAS ne s'est pas encore prononcée sur le SMR et l'ASMR du traitement par nivolumab en association à l'ipilimumab (36) ainsi que pour les 2 autres indications approuvées.

F. Plan de gestion des risques

Depuis 2005, l'ensemble des nouvelles molécules doivent faire l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR), document contenant l'ensemble des informations relatives à la tolérance du médicament. Le PGR résume les résultats des études de toxicologie in vitro, chez l'animal, et chez l'homme (volontaires sains ou malades). Ainsi, trois types de risques sont définis :

- Les risques importants identifiés
- Les risques importants potentiels
- Les informations manquantes

Pour nivolumab, les risques importants identifiés et potentiels et informations manquantes sont présentés dans le Tableau 16 ci-dessous :

Risques importants identifiés	<p>Pneumopathie d'origine immunologique Colite d'origine immunologique Hépatites d'origine immunologique Néphrites et dysfonction rénale d'origine immunologique Endocrinopathies d'origine immunologique Rash d'origine immunologique Autres réactions d'origine immunologique Réactions à la perfusion sévères</p>
Risques importants potentiels	<p>Toxicité embryofœtale Immunogénicité Arythmies cardiaques</p>
Informations manquantes	<p>Patients de moins de 18 ans Patients ayant une affection hépatique et/ou rénale Patients ayant une maladie auto-immune Patients ayant reçu un traitement immunosuppresseur systémique avant l'introduction du nivolumab</p>

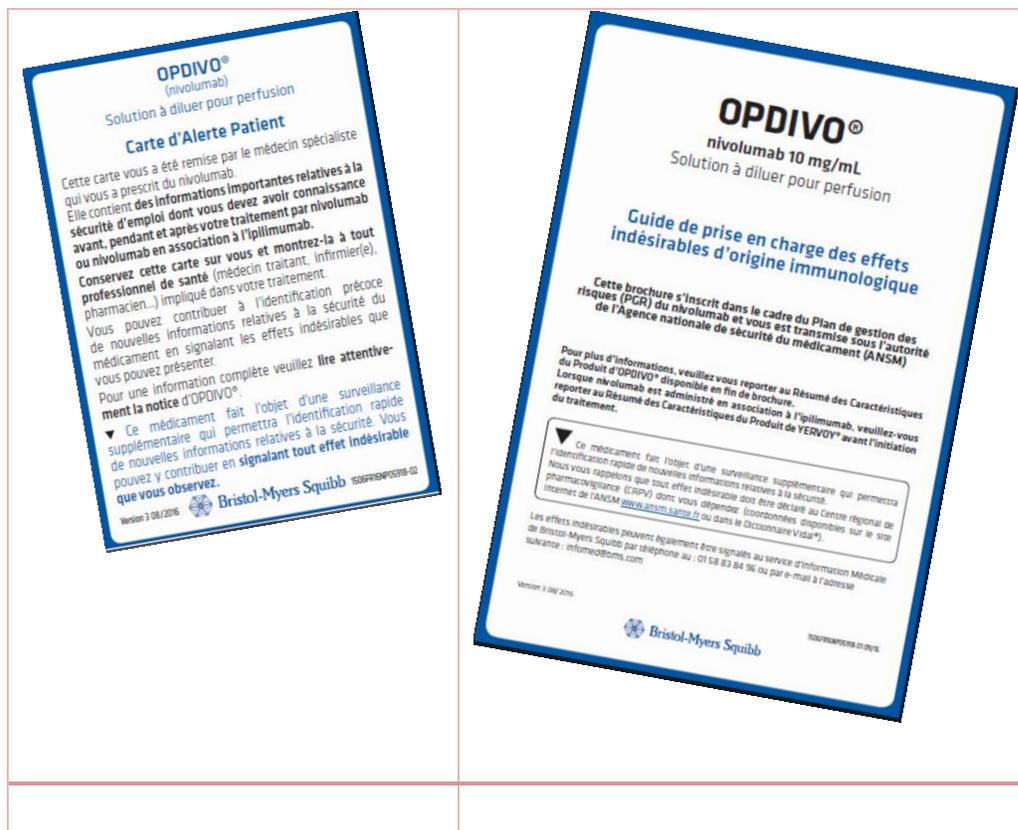
Tableau 16 - Plan de Gestion des risques du nivolumab - Risques importants identifiés et potentiels et informations manquantes

Le nivolumab pouvant conduire à des effets indésirables d'origine immunologiques sévères et pouvant être évités ou réduits par une prise en charge appropriée, le laboratoire et les autorités de santé ont décidé que la mise en place d'un plan de minimisation des risques était nécessaire.

Ce plan de minimisation consiste en :

- Des mesures de minimisation des risques dites « de routine »
 - Alerte sur les risques d'effets indésirables d'origine immunologique dans le RCP (sections effets indésirables et sections mise en garde et précautions d'emploi) incluant des recommandations sur la prise en charge de ces effets (arrêt/suspension du traitement et administration de traitement correcteurs)
 - Alertes spécifiques dans la notice «patient»
- Des mesures de minimisation des risques « additionnelles »

Mise en place de matériel éducatif destiné aux professionnels de santé (guide de gestion des effets indésirables d'origine immunologique EII) et aux patients (carte d'alerte patient) (brochures, applications smartphone, formations en ligne ou non).



G. Développement en cours de nivolumab

La première AMM de nivolumab a été obtenu le 19 Juin 2015 dans le traitement en monothérapie du mélanome avancé métastatique ou non résecable.

Opdivo® a par la suite obtenu une AMM dans les indications suivantes :

- le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique
- le carcinome à cellules rénales
- le traitement du mélanome avancé, en association à l'ipilimumab

Le 21 novembre 2016 une nouvelle indication a été approuvée dans le traitement du lymphome de Hodgkin récidivant ou réfractaire chez l'adulte après une greffe autologue de cellules souches et un traitement par brentuximab

Le 23 mars 2017 : avis positif pour l'extension d'indication en monothérapie chez l'adulte dans le traitement du cancer de la tête et du cou épidermoïde en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.

Le 21 avril 2017 : avis positif pour l'extension d'indication dans le traitement du cancer de la vessie localement avancé non résecable ou métastatique en échec après un premier traitement à base de platine (50)

A fin juin 2017 les AMM ont été définitivement données pour le cancer tête et cou ainsi que pour le cancer de la vessie.

Grâce à son mécanisme d'action innovant, le nivolumab est actuellement en cours de développement pour de très nombreuses indications, notamment (51) (52)

- lymphome non hodgkinien
- cancer gastrique
- glioblastome
- leucémies myéloïdes aiguës et chroniques
- cancer de l'œsophage
- cancer des ovaires et urogénitaux
- cancer colorectal
- carcinome hépatocellulaire

En France, avant l'obtention de la première AMM, le nivolumab a fait l'objet d'un vaste programme d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) dans le traitement du mélanome, du cancer bronchique non à petites cellules et du lymphome de Hodgkin.

VI. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients atteints de mélanome et dans le suivi des thérapies anticancéreuses

Bien que le nivolumab soit un produit à réserve hospitalière, administré par voie IV en perfusion en l'hôpital de jour, le rôle du personnel soignant en ville est majeur pour assurer le suivi des patients qui sortent de l'hôpital de jour après la perfusion et qui peuvent se trouver très souvent démunis face à leur maladie et leur traitement.

C'est tout naturellement que le patient se tournera vers un personnel soignant plus accessible et qu'il connaît, tels que son médecin généraliste et/ou son pharmacien d'officine.

D'après les articles R. 4235-2 et 5125-1-1 du code de la santé publique, le pharmacien "doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale" et "peut participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients". Ses principaux rôles sont :

- La sensibilisation des patients au dépistage et à la prévention,
- L'information des patients sur leur pathologie et leurs traitements,
- L'incitation à une utilisation correcte des médicaments (la préparation d'un plan de prise, la démonstration des techniques d'administration),
- L'aide à la gestion des effets indésirables des traitements,
- Le soutien et l'accompagnement des patients.

Le pharmacien est, tout comme l'ensemble des professionnels de santé se trouvant en contact avec les patients cancéreux, impliqué dans la prise en charge de ceux-ci. Il se doit d'être disponible et à l'écoute.

En tant que spécialiste du médicament, le pharmacien d'officine tient une place majeure dans la prise en charge des patients. Il semble ainsi inévitable que le pharmacien développe plus l'éducation thérapeutique à l'officine, via notamment la conduction d'entretiens pharmaceutiques.

Depuis la publication de la loi HPST (Hôpital, Patients, Santé, Territoires » du 21 Juillet 2009, l'éducation thérapeutique est officiellement inscrite dans le code de la santé publique et s'inscrit pleinement dans le parcours de soins. L'éducation thérapeutique « *a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie* » (53).

Entre l'effet d'annonce et l'acceptation de la maladie, le cancer peut être une pathologie de crise qui provoque la rupture d'un équilibre, en effet, les patients peuvent voir leurs habitudes familiales, professionnelles et sociales s'effondrer suite à l'apparition de sa maladie. Celle-ci peut provoquer une déchirure, une remise en cause et conduit le malade à rechercher les causes intérieures de cette maladie, « pourquoi moi ? ». Les patients perdent alors certains repères et l'image d'eux-mêmes peut être altérée, certains patients ne se reconnaissent plus (54).

Le patient a d'autant plus besoin de se tourner vers des professionnels de santé de confiance, qui sera à son écoute.

Par ailleurs, souvent polymédiqué, le patient atteint de cancer rencontrera le pharmacien au minimum une fois par mois pour le renouvellement de ses ordonnances, ce qui permettra ainsi d'initier des discussions sur son état clinique mais également psychologique.

Le rôle du pharmacien dans l'accompagnement du patient à la détection des effets indésirables liés au traitement est également primordial. En effet, en ce qui concerne le nivolumab, nous avons vu que la prise en charge le plus précocement possible des effets indésirables, selon les recommandations définies dans le PGR, permet de réduire nettement leur survenue et/ou leur sévérité et ainsi maintenir les patients sous traitement afin qu'il puisse en tirer tout le bénéfice.

Les principaux rôles du pharmacien d'officine sont les suivants:

- L'information des patients sur leur pathologie et leurs traitements : le pharmacien va permettre de renforcer les messages donnés par les médecins, ajuster les éventuelles incompréhensions du patient.
- La sensibilisation des patients au dépistage et à la prévention : le pharmacien a de plus en plus un rôle d'information, de rencontre, de prévention et de dépistage.
- Promouvoir le bon usage, afin de permettre au patient de bien comprendre son traitement et d'être le plus observant possible,
- Identifier les éventuelles interactions médicamenteuses
- La prévention, détection et gestion des effets indésirables des traitements,
- Le soutien et l'accompagnement des patients
- L'incitation à l'inclusion dans des essais cliniques
- Donner des informations sur les diverses associations de patients existantes
- Adresser le patient au médecin traitant ou au service hospitalier lorsqu'il juge que cela est nécessaire.

L'éducation thérapeutique a besoin de se développer dans la prise en charge des patients atteints de cancer. Cela passe notamment par la mise en place de formations permettant d'aider le pharmacien à la conduite d'entretiens pharmaceutiques dédiés à ces pathologies mais également, même si le pharmacien d'officine n'est pas en charge de leur délivrance, à une meilleure connaissance de tous les traitements anticancéreux à réserve hospitalière. En effet, à ce jour, les différents matériels éducationnels des médicaments à réserve hospitalière (nivolumab notamment) sont destinés uniquement aux professionnels de santé hospitaliers et non en ville, ce qui peut constituer un frein à une prise en charge et un relai optimal ville/hôpital.

VII. Préventions contre le mélanome (55) (15)

A. Prévention primaire

1) Exposition solaire

Comme évoqué dans les chapitres précédents, la cause principale du développement des mélanomes cutanés est l'exposition au soleil.

Outre le rôle du dermatologue ou du médecin traitant, le pharmacien a un rôle majeur à jouer dans l'éducation des patients à la prévention des mélanomes en donnant à tous leurs patients des conseils simples et appropriés permettant de réduire l'exposition aux rayons UV, tels que :

- Éviter de s'exposer au soleil en milieu de journée (60 % de la dose d'ultraviolets (UV) est reçue entre 12 et 16 heures)
- Rechercher l'ombre lors de toute activité de plein air
- Se couvrir avec des vêtements et des lunettes de soleil avec filtre anti-UV (norme CE catégorie 3 ou 4)
- Utiliser de la crème solaire à haute protection anti UVB et UVA avec indice de protection élevé (FPS 30 minimum), à renouveler au moins toutes les deux heures
- La non-exposition aux rayons UV artificiels des lampes à bronzer

L'impact majeur de l'exposition solaire dans le développement de cancers cutanés a conduit la commission européenne à émettre des recommandations pour les industriels fabricants de produits de protection solaire (56), déclinée à l'échelle nationale dans une lettre aux industriels (57). Et, même si les crèmes solaires n'assurent pas une protection à 100% contre les risques sanitaires dus au rayonnement UV, cette recommandation permet de légiférer la fabrication des produits solaires et assure aux consommateurs une qualité optimale.

La commission européenne recommande que les produits de protection solaire doivent contenir une protection à la fois contre les UVB et les UVA.

Ils doivent également garantir un niveau de protection minimum, mesuré par des méthodes d'essai normalisées reproductibles et tenir compte de la photo dégradation :

- Facteur de protection solaire de 6 pour les UVB (selon la méthode internationale d'essai du facteur de protection solaire) ou un niveau de protection équivalent obtenu par toute méthode in vitro
- Facteur de protection UVA équivalent à 1/3 du facteur de protection solaire UVB, obtenu en appliquant la méthode de pigmentation persistante (recommandée par l'ANSM) ou un niveau de protection équivalent obtenu par toute méthode in vitro
- Une longueur d'onde critique de 370 nm (selon la méthode d'essai de la longueur d'onde critique)

La législation recommande aussi des méthodes d'étiquetage des produits solaires afin de rendre visibles les informations importantes :

- Le facteur de protection solaire et la catégorie du produit doivent être indiqués sur l'étiquette

- L'efficacité des produits doit être indiquée comme :
 - Faible protection : IP 6 ou 10
 - Moyenne protection: IP 15, 20 ou 25
 - Haute protection : IP 30 ou 50
 - Très haute protection : IP 50+

L'étiquetage devra également contenir des informations de précautions d'emploi, indiquant par exemple que les produits solaires n'offrent pas une sécurité maximale ou encore que les bébés ou les jeunes enfants ne doivent pas être exposés au soleil.

Là encore, le rôle capital du pharmacien sera d'expliquer aux patients ces différentes règles relatives à la protection solaire, rappeler que les produits doivent être renouvelés fréquemment, ou encore conseiller une crème avec un IP le plus élevé possible (en particulier chez les jeunes enfants).

B. Prévention secondaire

1) Dépistage systématique et éducation

Le dépistage systématique dans la population générale n'a pas fait la preuve de la réduction de la morbidité ou de la mortalité. En revanche, les patients qui ont eu un CEC forment un groupe à haut risque d'avoir un autre CEC et 52 % d'entre eux auront un autre cancer cutané dans les 5 ans qui suivent le diagnostic. Il a été montré en Australie que la promotion d'une protection solaire stricte, chez ces sujets, réduit le risque de nouveaux CEC. La surveillance de ces sujets à risque est recommandée pendant au moins 5 ans.

Les programmes de prévention s'adressant aux scolaires et aux adolescents doivent insister plus sur les dommages visibles causés à la peau que sur le risque de cancer. Plus généralement, il faut réitérer les conseils de prudence vis-à-vis du soleil pendant toute la vie, surtout chez le sujet à risque de phototype clair pour des expositions professionnelles ou récréatives.

2) Auto-dépistage

Il est également important que les professionnels de santé éduquent leurs patients à pratiquer la technique d'auto-dépistage d'un mélanome. Cette méthode se fait comme suit :

- Examen direct à l'œil nu des parties facilement visibles du corps, telles que les paumes des mains et pieds, les ongles, les doigts et les espaces interdigitaux des mains et des pieds, les bras, les cuisses et les jambes.
- Ensuite, à l'aide d'un miroir en pied, le patient devra examiner sa peau de haut en bas, puis les côtés droit et gauche.
- Enfin, l'utilisation d'un miroir à main permettra d'explorer les zones de peau non accessibles à la vue telles que la face postérieure des bras, de la nuque, du dos, le cuir chevelu, les faces internes, externes et postérieures du mollet et de la cuisse ou encore et la région génitale. (31)

CONCLUSION

Le mélanome reste aujourd'hui un fléau de santé publique avec une croissance qui ne cesse d'augmenter.

On prévoit d'arriver à un plateau de croissance d'ici une vingtaine d'années, mais en attendant de nombreuses victimes seront à déplorer.

Les mélanomes pris en charge au stade I ou II sont de bon pronostic mais dès lors qu'ils arrivent au stade IV métastasé et non opérable, les stratégies thérapeutiques étaient minces et peu efficaces.

Depuis 2004, Les avancées majeures en immunothérapies permettent de mieux soigner les malades.

On sait aujourd'hui que la stimulation du système immunitaire induit la destruction des cellules cancéreuses. Les chercheurs ont observé que les cellules tumorales induisaient l'inactivation des globules blancs quand la liaison entre le récepteur PD1 et son ligand PDL1 était active.

En inactivant cette liaison, le lymphocyte T redevient actif et reprend son rôle sentinelle d'élimination des cellules cancéreuses.

Nivolumab est le premier anticorps monoclonal capable de rompre cette liaison : il est un régulateur négatif spécifique de l'activité des lymphocytes T.

Cependant, la stimulation du système immunitaire entraîne de nombreux effets secondaires car les globules blancs alors suractivés peuvent devenir « agresseur » vis-à-vis de cellules saines.

La gestion des effets indésirables est une clé majeure dans le traitement puisque cela peut induire l'arrêt de celui-ci et la réapparition de l'échappement tumoral.

Nivolumab est un traitement de choix en monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans le traitement du mélanome métastatique non résecable.

L'immunothérapie par anticorps anti PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) a une efficacité chez un plus grand nombre de patients (33 à 43% de réponses) et entraînent, plus souvent que l'ipilimumab (anti CTL4), des rémissions prolongées : 70 % de survivants à un an et 50% à 2 ans.

Les anti-PD1 ont aussi l'avantage d'avoir une moindre toxicité, avec des effets secondaires moins pénibles et moins graves qu'avec l'ipilimumab, permettant une amélioration de la qualité de vie.

Grace à son action spécifique d'inhibiteur du récepteur de contrôle immunitaire PD1, son indication devient multiple puisqu'il a reçu des compléments d'AMM pour :

- Le cancer bronchique non à petites cellules
- Le carcinome à cellules rénales
- Le lymphome de Hodgkin
- Cancer tête et cou
- Cancer de la vessie

Nivolumab n'est qu'à l'aube de son histoire car de nombreux essais très prometteurs nous laissent penser à de futures applications très prochainement ; L'association du nivolumab aux thérapies ciblées ou à l'ipilimumab permettra de potentialiser son efficacité anti-cancéreuse, dans le mélanome et dans d'autres types de cancer.

L'administration du nivolumab se faisant en hôpital de jour, le pharmacien d'officine doit rester alerte face à l'apparition des symptômes d'effets afin de faire le lien avec l'oncologue et d'optimiser le traitement.

Bibliographie

1. INCa. file:///E:/Telechargement/Troisieme_rapport-au-president_de_la_republique_fevrier_2017_mel_20170222.pdf. [En ligne]
2. Mélanomes de la peau. INCA . [En ligne] <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanomes-de-la-peau/Anatomie-de-la-peau>.
3. *Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes*. Annales dermatologie et vénéréologie 2005;132:8S5-48.
4. *Mammalian tyrosinase : the critical regulatory control point in melanocyte pigmentation*. Hearing VJ, Jimenez M. 19 : 1141-7, 1987.
5. *Tumeurs malignes cutanées épithéliales et mélaniques*. Guillot B., Du-Thanh A. Revue du praticien vol.62, Février 2012.
6. *Gandini, S., Sera, F., Cattaruzza, M.S., Pasquini, P., Abeni, D., Boyle, P., and Melchi, C.F.*
7. [skincancer.org/fr-FR/carcinome-epidermoide-cutane](http://www.skincancer.org/fr-FR/carcinome-epidermoide-cutane). *skincancer*. [En ligne] [Citation : 02 11 2016.] <http://www.skincancer.org/fr-FR/carcinome-epidermoide-cutane>.
8. *INCA. Les Cancers en France, Edition 2014*.
9. fritsch-medical.fr/wood. *fritsch-medical*. [En ligne] http://images.google.fr/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fwww.fritsch-medical.fr%2FWebRoot%2Fce_fr%2FShops%2F160160%2FMediaGallery%2Fwood.jpg&imgrefurl=http%3A%2F%2Fwww.fritsch-medical.fr%2Fwood&h=262&w=421&tbnid=raejv1llZmlwHM%3A&docid=21T-lJEFrxoa3M&ei=XsgZWJ3.
10. *dermanet.be*. [En ligne] <http://www.dermanet.be/dermatologie-de-a-a-z/dermoscopie>.
11. *Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2012*. Garbe C, Peris K, Hauschild A et al. Eur J Cancer 2012;48:2375-90.

12. Mélanome : l'exérèse des grains de beauté suspects . *youtube*. [En ligne] 3 aout 2016. <https://www.youtube.com/watch?v=3-rS-zylrXk>.
13. *057-063DreGranger0513.pdf*.
14. facteurs-de-risque/le-melanome-chez-les-personnes-de-couleur/le-melanome-acrolentigineux. *AIMat melanoma.net*. [En ligne] <http://www.aimatmelanoma.net/fr/aim-for-answers/facteurs-de-risque/le-melanome-chez-les-personnes-de-couleur/le-melanome-acrolentigineux.html>.
15. *http://www.utc.fr*. [En ligne] <http://www.utc.fr/~tthomass/Themes/Unites/unites/infos/UV/UV.pdf>.
16. *chimieetphysiquepasteur*. [En ligne] <http://chimieetphysiquepasteur.weebly.com/bronzage.html>.
17. *The Epidemiology, Prevention, and Detection of Melanoma*. Riker Adam I., MD, Zea Nicolas , MD, Trinh Tan , MD,. *The Ochsner Journal* 10:56–65, 2010.
18. Chirurgie pediatrique. *http://www.chu-poitiers.fr/*. [En ligne] <http://www.chu-poitiers.fr/specialites/chirurgie-pediatrique/naevus-pigmentaire-congenital/>.
19. ORPHA626. *http://www.orpha.net/*. [En ligne] http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=626.
20. *US national library of medecine*. [En ligne] 1 11 2016. [Citation : 2 11 2016.] <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/CDKN2A>.
21. *NCBI*. [En ligne] 31 10 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1019>.
22. *orpha.net*. [En ligne] 06 2008. <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/XerodermaPigmentosum-FRfrPub3253.pdf>.
23. *Medscape*. [En ligne] <http://emedicine.medscape.com/article/1119902-overview>.
24. *L'observatoire de la génétique*. [En ligne] 02 2007. http://www.omics-ethics.org/observatoire/cadrages/cadr2007/c_no31_07/c_no31_07_02.html.
25. Facteurs de risque du mélanome. *Société canadienne du cancer*. [En ligne] <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/skin-melanoma/risks/?region=on>.

26. Dermatologie, Dr E DEVEZA Chef de clinique du service de. melanome. [En ligne] <http://www.oncolie.fr/wp-content/uploads/2015/01/2-DEVEZA-E.-MM.diocesain.2015.pdf>.
27. http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_26/site/html/iconographie.html. [En ligne]
28. *S Négrier, P Saig, and and all, "Recommandations pour la pratique clinique.*
29. *Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification.* Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ. J Clin Oncol. 2009; 27(36):6199-6206.
30. <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/autres-cancers/melanome/formes-de-la-maladie/la-stadification.html>. [En ligne] 2016.
31. eVidal Recos - Mélanome cutané (mise à jour : 20/10/2015). [En ligne]
32. *Guide ALD n°30 Mélanome cutané HAS - Révision Janvier 2012.*
33. <http://www.fondation-arc.org/Les-cancers-de-la-peau/le-traitement-d-un-melanome.html>. [En ligne]
34. A Mebazaa, D Kerob, and and all, "Analyse du ganglion sentinelle au cours du mélanome. Annales de chirurgie plastique esthétique. Vol. volume 52, N°1.
35. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.20.2.3.html>. [En ligne]
36. *Avis de la commission de transparence Opdivo - 3 février 2016.*
37. *Recommandations professionnelles Mélanome cutané métastatique (Rapport intégral Septembre 2013).*
38. *Calmels B, Immunologie et cancer. 1ère partie: Réponse immunitaire antitumorale, Oncology (2004) 6:467-476.*
39. La cellule cancéreuse cherche à échapper à la réaction immunitaire. Peut-on réduire cet échappement? *Département médecine générale Paris 7 Diderot.* [En ligne] http://www.bichat-larib.com/revue.presse/revue.presse.resume.affichage.php?numero_etudiant=&numero_resume=394.
40. Immuno-oncologie - Mai 2016. [En ligne] <http://www.immuno-oncologie.fr>.

41. *Bases moléculaires de la réponse immunitaire cellulaire contre les tumeurs.* Angela, Orcurto. La lettre de l'angiogenèse et de l'immunothérapie, Vol. Vol 11, numero 2, Avril 2016.
42. EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf. [En ligne]
43. Résumé des caractéristiques du produit Opdivo. *eVidal*. [En ligne] <http://evidal.fr/excalibur-service/product/157963/documents/opt.html#page=1&zoom=100>.
44. Les avancées de l'immunothérapie dans le mélanome et les CBNPC. *Société Française de Pharmacie oncologique*. [En ligne] <http://www.sfpo.com/les-avancees-de-limmunotherapie-dans-le-melanome-et-les-cbnpc/>.
45. Immunité et immunothérapie. *Innate Pharma*. [En ligne] <http://innate-pharma.com/fr/science-et-technologie/immunité-et-immunothérapie>.
46. *EMA assesement report Opdivo 23-Apr-2015*.
47. *Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial.* Weber, Jeff rey S. *Lancet*, Vol. S1470-2045(15)70076-8.
48. *Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation.* Robert, Caroline. *The new england journal of medicine*.
49. *Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma.* Larkin, J. *N Engl J Med* 2015;373:23-34., *The new england journal of medicine*.
50. ANSM. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-des-medicaments-a-usage-humain-CHMP/Avis-favorable-pour-l-octroi-d-une-AMM-pour-11-nouveaux-medicaments-retour-sur-la-reunion-d-avril-2017-du-CHMP-Point-d-Informatio>. [En ligne]
51. Commission évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé N°17. [En ligne] <http://ansm.sante.fr/var/>

- ansm_site/storage/original/application/06e73cb4e7f047f03ab8c36f8e3a947e.pdf.
52. depeche, La. <http://www.ladepeche.fr/article/2017/06/02/2586569-cancers-gynecologiques-le-nivolumab-continue-sa-percee.html>. [En ligne] [Citation : 18 juin 2017.]
 53. Legifrance - Art. L. 1161-1 à L. 1161-6 du code de la santé publique. [En ligne]
https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=2CC84D3F5446D51571A9828762F14AA8.tpdjo05v_3?idSectionTA=LEGISCTA000020892071&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20140106.
 54. *Bacqué Marie-Frédérique, 2009.*
 55. *Annales de dermatologie et de venerologie (2009),136, S166-S175. sfdermato.org/media.* [En ligne] <http://www.sfdermato.org/media/pdf/recommandation/cec-reco-f47380ad9d255491edd2ed5edc8f64a5.pdf>.
 56. Recommandations de la commission européenne relative aux produits de protection solaire et aux allégations des fabricants quant à leur efficacité. [En ligne] <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006H0647&from=FR>.
 57. Information aux industriels - Recommandation européenne - Mise à jour portant sur les conditions d'étiquetage des produits de protection solaire (23 Janvier 2007). [En ligne]
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c409c512c75859f37ed600a6b94ba623.pdf.
 58. group, ECOG-ACRIN cancer research. <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>. [En ligne]
 59. <http://ledacademy.blogspot.fr/2011/06/session-led-academy-monaco-mars-2011.html>.
 60. <http://www.syndicatdermatos.org/dossier/les-nouveaux-traitements-du-melanome-metastatique-therapies-ciblees-et-immunotherapies/>. [En ligne]

61. <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/autres-cancers/melanome/formes-de-la-maladie/la-stadification.html>. [En ligne] 31 07 2016.
62. *AIMatmelanoma.net*. [En ligne] <http://www.aimatmelanoma.net/fr/aim-for-answers/facteurs-de-risque/le-melanome-chez-les-personnes-de-couleur/le-melanome-acrolentigineux.html>.

ANNEXE I: ECOG (58)

QUALITÉ	ÉTAT DE PERFORMANCE ECOG
0	Entièrement actif, capable d'exercer toutes les performances avant la maladie sans restriction
1	Restriction dans une activité physiquement intense mais ambulante et capable de mener à bien des travaux de nature légère ou sédentaire, p. Ex. Travaux de maison légère, travaux de bureau
2	Ambulatoire et capable de tous les soins personnels mais incapable de mener des activités de travail; Plus de 50% des heures de veille
3	Capable d'une seule autonomie limitée; Confiné au lit ou à la chaise plus de 50% des heures de veille
4	Entièrement désactivé; Ne peut pas supporter de soins personnels; Entièrement confiné au lit ou à la chaise
5	Mort

ANNEXE II - Critères RECIST version 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

Critères RECIST version 1.1 Evaluation de la réponse tumorale (Nouveaux critères RECIST v 1.1) “New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)” E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, L.H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, J. Verweij ; Eur J Cancer , 45 (2009) 228 –247.

Lésions à l'inclusion:

Les lésions et les ganglions sont classés individuellement comme étant mesurable ou non mesurable. Pour qu'une lésion soit jugée mesurable, au moins une de ses dimensions doit pouvoir être mesurée de façon précise (la dimension la plus longue, dans le plan de la prise de mesures, devra être rapportée).

Maladie mesurable

- Pour être mesurables, les lésions doivent présenter une mesure minimum de ≥ 10 mm au scanner (pour autant que la largeur de bande du CT-scan soit d'au maximum 5 mm)
- ≥ 10 mm par examen clinique (mesurable par pied à coulisse) (les lésions qui ne peuvent être mesurées précisément doivent être répertoriées comme étant non-mesurables)
- 20 mm par radiographie (=X-ray) du thorax
- Pour qu'un ganglion lymphatique malin soit considéré pathologique et mesurable, celui-ci doit présenter un plus petit axe ≥ 15 mm (le plus petit axe étant l'axe perpendiculaire à la plus grande dimension du ganglion). Seule la longueur de ce plus petit axe sera rapportée tant à l'entrée que durant le suivi.

Maladie non mesurables

Toutes les autres lésions, incluant les petites lésions (plus grand diamètre < 10 mm au scanner ou les ganglions lymphatiques dont le plus petit axe est \geq 10 mm et < 15 mm Nota bene : les lésions osseuses, les lésions kystiques simples et les lésions ayant précédemment reçu un traitement local nécessitent une considération particulière (cf commentaires ci-dessous).) ainsi que les lésions réellement non-mesurables : maladie leptoméningées, ascite, pleurésie, péricardite, maladie inflammatoire du sein, lymphangites carcinomateuses pulmonaires ou cutanées, les masses abdomino-pelviennes décelées par l'examen clinique mais non confirmées à l'imagerie et les lésions kystiques.

Nota bene : les lésions osseuses, les lésions kystiques simples et les lésions ayant précédemment reçu un traitement local nécessitent une considération particulière (cf commentaires ci-dessous).

Lésions cibles

Les lésions cibles sont sélectionnées parmi les lésions mesurables que présente le malade à l'entrée de l'étude.

Au maximum 5 lésions cibles sont sélectionnées au total avec un maximum de 2 lésions cibles par organe. La sélection des lésions cibles s'opérera de façon à être représentative de tous les organes envahis, en choisissant les lésions les plus grandes (dans leur plus grande dimension) qui de plus, pourront être suivies tout au long de l'essai avec la méthode utilisée lors de l'examen initial. Les ganglions lymphatiques peuvent être considérés comme lésions cibles si leur plus petit axe (mesuré au scanner) est \geq 15 mm

C'est la somme des diamètres de ces lésions cibles (plus grand axe pour les lésions, et plus petit axe pour les ganglions) qui sera suivie au long de l'essai pour évaluer la réponse ou la progression.

Lésions non-cibles

Toutes les autres lésions sont identifiées comme lésions non-cibles et sont également relevées à l'inclusion. Elles ne sont pas mesurées mais sont suivies tout au long de l'essai.

Critères de réponse au traitement :

Lésions cibles :

Réponse complète (RC) : Disparition de toutes les lésions. De plus, tous les ganglions lymphatiques (cible ou non-cible), doivent avoir atteint une dimension < 10 mm dans leur plus petit axe.

Attention : les ganglions sélectionnés comme lésions cibles doivent toujours être mesurés (dimension du plus petit axe dans le plan anatomique utilisé pour l'examen BASELINE), même s'ils diminuent en taille durant l'étude et que leur petit axe devient < 10 mm. Dès lors, lorsque des ganglions sont utilisés comme lésion cible, la « somme » des dimensions des lésions n'est pas nécessairement nulle, même en cas de réponse complète, puisqu'un ganglion normal est défini comme ayant un plus petit axe < 10 mm. Pour obtenir une réponse complète chaque ganglion doit avoir atteint une dimension < 10 mm dans son plus petit axe.

Réponse partielle (RP) : Diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres (Examen BASELINE).

Progression (PD) : Augmentation ≥ 20 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observée durant l'étude (NADIR), y compris l'examen BASELINE. En plus de cette augmentation relative de 20%, cette somme doit augmenter d'au moins 0,5 cm. Nota bene : l'apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions est également considérée comme progression.

Attention : s'il existe une progression par rapport au NADIR et une réponse par rapport à l'examen BASELINE, c'est la progression qui prévaut.

Stabilisation (SD) : Ni RP (ou RC), ni PD.

Lésions non-cibles

Réponse complète :

Disparition de toutes les lésions non-cibles et normalisation des marqueurs tumoraux. Tous les ganglions lymphatiques doivent avoir atteint un petit diamètre < 10 mm.

Réponse incomplète - Stabilisation : Persistance d'au moins une lésion non-cible et/ou marqueur tumoral au-dessus des normales.

Progression : Augmentation indiscutable de la taille des lésions non-cibles ou apparition d'une nouvelle lésion.

Réponse globale :

Lésions cibles	Lésions non-cibles	Nouvelle lésion		Réponse globale
RC	RC	Non	=	RC
RC	Non RC/Non PD	Non	=	RP
RC	Non évalué	Non	=	RP
RP	Non PD ou pas tous évalués	Non	=	RP
SD	Non PD ou pas tous évalués	Non	=	SD
Pas tous évalués	Non PD	Non	=	Non-évaluable
PD	Indifférent	Oui ou non	=	PD
Indifférent	PD	Oui ou non	=	PD
Indifférent	Indifférent	Oui	=	PD

Commentaires relatifs à la mesurabilité des lésions à l'entrée

Lésions osseuses :

♦ L'imagerie par scintigraphie osseuse, PET-scan et « plain films » ne sont pas considérées comme étant adéquates pour la mesure des lésions osseuses. Cependant, ces techniques peuvent être utilisées pour confirmer la présence ou la disparition de lésions osseuses

◆ Les lésions osseuses de type lytique ou de type mélangé lytique-ostéoblastique, qui contiennent une composante identifiable de tissus mous, peuvent être considérés comme des lésions mesurables, pour autant qu'elles puissent être mesurées par des techniques d'imagerie cross-sectionnelle de type CT ou IRM, et que la composante de tissus mous remplissent les conditions de mesurabilité indiquées plus haut.

Lésions kystiques :

◆ Les lésions qui correspondent au diagnostic de simple kyste par radiographie ne sont pas considérées comme des lésions malignes (ni mesurables, ni non-mesurables)

◆ Les lésions kystiques de type malin peuvent être prises en compte comme lésion mesurable pour autant qu'elles remplissent les critères de mesurabilité définis plus haut. Cependant, si le patient présente d'autres lésions non kystiques, celles-ci seront préférablement choisies comme lésion cible.

Lésions préalablement traitées localement :

◆ Les lésions situées dans une région préalablement irradiée ou ayant reçu une autre thérapie loco-régionale ne sont en général pas considérées comme étant mesurables, à l'exception des lésions ayant progressé depuis le traitement local. Le protocole de l'étude doit détailler les conditions spécifiques permettant de considérer de telles lésions comme étant mesurables.

**ANNEXE III : recommandations de prise en charge des EI
d'origine immunologiques (43)**

Recommandations de modifications du traitement par nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab		
E.I. d'origine immunologique	Sévérité	Modification du traitement
Pneumopathie d'origine immunologique	Pneumopathie de Grade 2	Suspendre la(les) doses(s) jusqu'à la résolution des symptômes, l'amélioration des anomalies radiographiques et la fin du traitement par corticoïdes
	Pneumopathie de Grade 3 ou 4	Arrêt définitif du traitement
Colite d'origine immunologique	Diarrhée ou colite de Grade 2	Suspendre la(les) doses(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire
	Diarrhée ou colite de Grade 3 : - Opdivo® en monothérapie	Suspendre la(les) doses(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes
	- Opdivo®+ ipilimumab	Arrêt définitif du traitement
	Diarrhée ou colite de Grade 4	Arrêt définitif du traitement

<p>Hépatite d'origine immunologique</p>	<p>Élévation de Grade 2 des aspartate aminotransférases (ASAT), des alanines aminotransférases (ALAT) ou de la bilirubine totale</p> <p>Élévation de Grade 3 ou 4 des ASAT, ALAT, ou de la bilirubine totale</p>	<p>Suspendre la(les) doses(s) jusqu'au retour des valeurs biologiques aux valeurs initiales et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes, s'il s'est avéré nécessaire</p> <p>Arrêt définitif du traitement</p>
<p>Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique</p>	<p>Élévation de la créatininémie de Grade 2 ou 3</p> <p>Élévation de la créatininémie de Grade 4</p>	<p>Suspendre la(les) doses(s) jusqu'au retour de la créatininémie à la valeur initiale et jusqu'à la fin du traitement par corticoïdes</p> <p>Arrêt définitif du traitement</p>
<p>Endocrinopathies d'origine immunologique</p>	<p>Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypophysite symptomatiques de Grade 2 ou 3</p> <p>Insuffisance surrénale de Grade 2</p> <p>Diabète de Grade 3</p> <p>Hypothyroïdie de Grade 4</p> <p>Hyperthyroïdie de Grade 4</p> <p>Hypophysite de Grade 4</p> <p>Insuffisance surrénale de</p>	<p>Suspendre la(les) doses(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes (s'il s'est avéré nécessaire pour les symptômes d'une inflammation aiguë). Le traitement doit être maintenu en cas de traitement substitutif hormonal tant qu'il n'y a pas de présence de symptômes</p> <p>Arrêt définitif du traitement</p>

	Grade 3 ou 4 Diabète de Grade 4	
Rash d'origine immunologique	Rash de Grade 3 Rash de Grade 4	Suspendre la(les) dose(s) jusqu'à la résolution des symptômes et la fin du traitement par corticoïdes Arrêt définitif du traitement
Autres effets indésirables d'origine immunologique	Grade 3 (1 ^{ère} apparition) Grade 4 ou Grade 3 récidivant ; Grade 2 ou 3 persistant malgré une modification du traitement ; Impossibilité de réduire la dose de corticoïdes à 10mg de prednisone ou équivalent par jour	Suspendre la(les) doses(s) Arrêt définitif du traitement

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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

RESUME :

Le nivolumab est un nouvel outil thérapeutique. Il est utilisé en immunothérapie dans le mélanome cutané métastatique non résecable par son action sur la liaison PD1 avec son ligand PDL1 exprimé par la cellule tumorale.

Il potentialise l'action des lymphocytes T contre les cellules cancéreuses.

Son mode d'action entraîne des effets indésirables importants mais moindre par rapport aux autres traitements existants anti CTL4 (ipilimumab).

DICIPLINE:

Immunothérapie

MOTS-CLEFS :

Mélanome, immunothérapie, inhibiteur de liaison PD1-PDL1, nivolumab, OPDIVO®, antinéoplasique
