



**HAL**  
open science

# Les nouveaux inhibiteurs de la voie MAPK (BRAF/MEK/ERK) utilisés dans le traitement du mélanome

Océane Poupon

► **To cite this version:**

Océane Poupon. Les nouveaux inhibiteurs de la voie MAPK (BRAF/MEK/ERK) utilisés dans le traitement du mélanome. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. dumas-01758767

**HAL Id: dumas-01758767**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01758767v1>**

Submitted on 5 Jun 2018

**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.



## THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1

*sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne*

THÈSE EN VUE DU

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée par

**Océane Poupon**

---

**Thèse soutenue à Rennes**

**Le 6 juin 2016**

Devant le jury composé de :

**David GILOT**

Maître de conférence, Université de Rennes 1 / *président*

**GALIBERT Marie-Dominique**

PU-PH Médecine / *Juge*

**Nicolas PAUGAM**

PHARMACIEN, Pharmacie Aven Belon / *Juge*

**Loïc MORVAN**

PHARMACIEN, Pharmacie Morvan / *Juge*

**Yvon LE BRAS**

PHARMACIEN, Pharmacie Le Bras / *Juge*

**David GILOT**

Maitre de conférence / *directeur de thèse*

**BOUSSEMART Lise**

Université de Rennes 1 / *membre invité*

**Les nouveaux inhibiteurs de**

**la voie MAPK (BRAF / MEK /**

**ERK) utilisés dans le**

**traitement du mélanome**

**ANNEE 2015-2016**

**Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques**

**PROFESSEURS**

1	BOUSTIE	Joël		HDR
2	BURGOT	Gwenola		HDR
3	DONNIO	Pierre Yves		HDR
4	FAILI	Ahmad		HDR
5	FARDEL	Olivier		HDR
6	FELDEN	Brice		HDR
7	GAMBAROTA	Giulio		HDR
8	GOUGEON	Anne		HDR
9	LAGENTE	Vincent		HDR
10	LE CORRE	Pascal		HDR
11	LORANT (BOICHOT)	Elisabeth		HDR
12	MOREL	Isabelle		HDR
13	SERGENT	Odile		HDR
14	SPARFEL-BERLIVET	Lydie		HDR
15	TOMASI	Sophie		HDR
16	URIAC	Philippe		HDR
17	VAN DE WEGHE	Pierre		HDR
18	VERNHET	Laurent		HDR

**PROFESSEURS ASSOCIES**

1	BUREAU	Loïc		
2	DAVOUST	Noëlle		HDR

**PROFESSEURS EMERITES**

1	CILLARD	Josiane		HDR
2	GUILLOUZO	André		HDR

## MAITRES DE CONFERENCES

1	ABASQ-PAOFAI	Marie-Laurence		
2	ANINAT	Caroline		HDR
3	AUGAGNEUR	Yoann		
4	BEGRICHE	Karima		
5	BOUSARGHIN	Latifa		HDR
6	BRANDHONNEUR	Nolwenn		
7	BRUYERE	Arnaud		
8	BUNETEL	Laurence		
9	CHOLLET-KRUGLER	Marylène		
10	COLLIN	Xavier		
11	CORBEL	Jean-Charles		HDR
12	DAVID	Michèle		HDR
13	DELALANDE	Olivier		
14	DELMAIL	David		
15	DION	Sarah	nouvelle MCF en cours de formation (étudiante de 5ème année HU)	
16	DOLLO	Gilles		HDR
17	GILOT	David		HDR
18	GOUAULT	Nicolas		HDR
19	HITTI	Eric		
20	JEAN	Mickaël		
21	LECUREUR	Valérie		HDR
22	LE FERREC	Eric		
23	LE PABIC	Hélène		
24	LEGOUIN-GARGADENNEC	Béatrice		
25	LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise		
26	MARTIN-CHOULY	Corinne		HDR
27	MINET	Jacques		HDR
28	MOURET-PLEIBER	Liza		
29	NOURY	Fanny		
30	PINEL-MARIE	Marie-Laure		
31	PODECHARD	Normand		
32	POTIN	Sophie		HDR
33	RENAULT	Jacques		HDR
34	ROUILLON	Astrid		

## ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)

1	GICQUEL	Thomas		
---	---------	--------	--	--

## ATER

1	SMIDA	Imen		
2	PASCREAU	Gaëtan		
3	SAVARY	Camille		
4	ALHARETH	Khairallah		

La faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses : ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs

## Remerciements

A Mr Gilot, pour m'avoir fait confiance dans ce projet et de me suivre jusqu'au bout.

A Mr Morvan, merci pour tout le temps que vous m'avez accordé, à m'enseigner, me former, me transmettre votre amour du métier et me donner les clés pour bien le pratiquer chaque jour.

A Mr Le Bras, merci pour la confiance professionnelle que vous m'avez accordé mais aussi pour ces 4 belles années à travailler dans votre officine.

A Mr Paugam & Mr Déniel, merci pour votre accueil et votre confiance, je souhaite que les prochaines années à venir soient la suite de notre bonne collaboration.

A tous mes collègues, rencontrés au cours de mes passages dans mes différents stages (hospitalier, officines), un grand merci particulier à tous les pharmaciens, Mr Le Duff, Mr Fosset, Mme Le Treut, André, Georges, Jean-Jacques, Julie, et aux préparateurs : Charlotte, Camille, Vanessa, Nicolas, Gwen, Nathalie, Amandine, Véro, Barbara, et toutes les filles... pour tout ce que vous m'avez appris, pour la bonne humeur au quotidien et le plaisir d'aller travailler à vos côtés.

-----

A mes parents, car sans vous je ne serais jamais là où j'en suis aujourd'hui, merci d'avoir toujours cru en moi, de me faire confiance, et de m'avoir laissé vivre la vie dont je rêvais...

A ma sœur, mon modèle, merci d'être là pour m'inspirer un peu plus chaque jour. De m'avoir donné cette chance d'être tata de deux beaux petits garçons.

A mes cousins, cousines, merci pour tous ces bons moments que l'on passe ensemble.

A ma famille en général, toujours présente et toujours réunie, une famille extraordinaire!

-----

A Elodie, mon amie depuis la première année, aucune épreuve ne nous aura séparées bien au contraire, que de souvenirs pendant toutes ces années.... Vivement les prochaines...

A fanny, depuis le premier jour nous sommes devenues amies, remercions ce cours de math annulé, merci d'avoir été ma binôme une amitié qui ne cesse d'évoluer, comme nous ;)

Aux filles, Ariane, Jessica, Charlène, Noémie... je ne sais pas ce que je ferais sans vous! Mes confidentes, celles qui me comprennent quoi qu'il arrive, des oreilles attentives, des aventures extraordinaires aussi... Bref des amis comme on en a peu.

A bibi, Mélo, ma binôme officine, ensemble jusqu'au bout ! Merci pour tous les moments partagés, mais surtout pour ta capacité à me faire stresser donc travailler et donc avancer.

A Thomas, Anne-Sophie, et Mélody : la team officine jusqu'au bout ! Je ne sais pas comment j'aurai fait sans votre soutien, merci pour tous nos fous rires, nos tp et nos conneries ...

Mes confrères les plus chers, comme vous vous en doutez j'aurai toujours besoin de vous.

A tous mes amis, sans vous je n'aurai pas la force que j'ai d'avancer chaque jour et de profiter, merci d'avoir été là, de m'écouter parler de ma thèse sans que cela ne vous intéresse vraiment, mais aussi pour tous les autres moments de vie, ces instants si précieux.

Et enfin une pensée particulière à ceux qui ne sont plus là, notamment à ma grand-mère, j'aurai tellement aimé que tu sois toujours à nos côtés...

## Serment de Galien

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples.

D'honorer ceux qui m'ont instruit 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 et méprisé de mes confrères si j'y manque.

## Table des matières

1 Le mélanome : présentation et caractéristiques.....	14
1.1 Introduction.....	14
1.2 Rappel sur la structure de la peau.....	15
1.2.1 Introduction.....	15
1.2.2 L'épiderme.....	15
1.2.3 Le derme.....	16
1.2.4 L'hypoderme.....	17
1.2.5 Les mélanocytes.....	17
1.3 Physiopathologie du mélanome.....	18
1.4 Différents types de mélanome.....	20
1.4.1 Le mélanome superficiel extensif (ou SSM ).....	20
1.4.2 Le mélanome nodulaire.....	21
1.4.3 Le mélanome de Dubreuilh ( ou LMM).....	21
1.4.4 Le mélanome acral-lentigineux (ou ALM).....	22
1.5 Diagnostic.....	22
1.5.1 Examen clinique.....	22
1.5.2 Examen anatomo-pathologique.....	24
1.6 Stades du cancer.....	26
1.7 Identification des facteurs de risques.....	28
1.7.1 Facteurs environnementaux.....	28
1.7.2 Facteurs génétiques.....	29
1.7.3 Facteurs de risques intrinsèques.....	30
1.7.4 Les anomalies génétiques du mélanome.....	31
1.8 Epidémiologie du mélanome.....	33
1.8.1 Mortalité.....	33
1.8.2 Pronostic.....	33
1.8.3 Taux de survie.....	33
1.9 Prévention.....	34
1.9.1 Produits solaires.....	34
1.9.2 Auto-examen.....	35
1.9.3 Campagne de prévention du mélanome.....	36
2 Les différents traitements du mélanome.....	38
2.1 Chirurgie.....	38
2.2 Radiothérapie.....	39
2.3 Traitement locaux.....	39
2.4 Chimiothérapie systémique.....	42
2.4.1 Les produits utilisés.....	42
2.4.2 Chimiorésistance.....	44
3 Immunothérapie.....	46
3.1 Introduction.....	46
3.2 Interféron : IFN $\alpha$ -2a.....	47
3.2.1 Mode d'action.....	48
3.2.2 Traitement par interféron $\alpha$ -2a : ROFERON®.....	48
3.2.3 Effets indésirables.....	49

3.2.4 Perspectives.....	49
3.3 Interleukine : IL-2 PROLEUKIN.....	50
3.4 Anti CTLA-4.....	51
3.4.1 Immunothérapie anti CTLA-4 : ipilimumab YERVOY.....	51
3.4.2 Effets indésirables du YERVOY.....	52
3.5 Anti PD-1.....	53
3.5.1 Anticorps anti PD-1: pembrolizumab KEYTRUDA® .....	54
3.5.2 Anticorps anti PD-1: nivolumab OPDIVO® .....	56
3.6 Association.....	60
4 Thérapies ciblées : Les inhibiteurs de la voie MAPK.....	62
4.1 La voie de signalisation des MAPK.....	62
4.1.1 Les récepteurs tyrosine kinase.....	63
4.1.2 Ras.....	64
4.1.3 Raf.....	65
4.1.4 MEK.....	66
4.1.5 ERK.....	67
4.1.6 Rétrocontrôle de la voie.....	68
4.2 Inhibiteurs de Ras.....	69
4.2.1 Le Tipifarnib.....	70
4.2.2 Le Lonafarnib.....	70
4.3 Inhibiteurs de B-Raf.....	71
4.3.1 Le Vémurafénib (ZELBORAF).....	72
4.3.2 Le Dabrafénib (TAFINLAR).....	75
4.3.3 Le Sorafénib.....	76
4.3.4 L'Encorafénib.....	78
4.3.5 Mode d'action des inhibiteurs BRAF.....	79
4.3.6 Effets indésirables.....	80
4.3.7 Les « paradox breakers ».....	83
4.3.8 Résistances.....	84
4.4 Inhibiteurs de MEK.....	87
4.4.1 Le Cobimétinib.....	87
4.4.2 Le Tramétinib.....	88
4.4.3 Le Selumétinib.....	88
4.4.4 Effets indésirables.....	90
4.5 Inhibiteurs de ERK.....	91
4.5.1 L'ulixertinib.....	92
4.6 Associations.....	93
4.7 Suivi thérapeutique.....	94
5 Comparaison des inhibiteurs BRAF / MEK.....	95
5.1 Anti BRAF VS anti MEK.....	95
5.2 Anti-BRAF seul VS anti-BRAF + anti-MEK.....	96
5.3 Perspectives.....	97
6 Conclusions.....	98

## Index des illustrations

Illustration 1 : Représentation d'un mélanocyte (131).....	17
Illustration 2 : Caractéristiques visuelles d'un naevus malin : règle ABCDE (30).....	19
Illustration 3 : Photo d'un mélanome superficiel extensif (127).....	20
Illustration 4 : Photo d'un mélanome nodulaire.....	21
Illustration 5 : Photo de mélanomes de dubreuilh (130).....	22
Illustration 6 : Représentation de l'indice de breslow (134).....	24
Illustration 7 : Les niveaux d'invasion de Clark (128).....	25
Illustration 8 : Les effets des rayonnements Ultra Violet et Infra Rouge sur la peau(126).....	28
Illustration 9 : Les voies de signalisations impliquées dans les mélanomes familiaux (124).....	29
Illustration 10 : Le nombre total de mutations, l'âge d'apparition du mélanome et le sous-type de mutation (BRAF, RAS [N/H/K], NF1 et le Wt triple = groupe hétérogène ne présentant aucune de ces 3 mutations) est indiqué pour chaque échantillon.....	32
Illustration 11 : Fréquences des mutations du gène B-Raf (37).....	32
Illustration 12 : Chronologie des molécules approuvées par la FDA pour le mélanome métastatique (123).....	47
Illustration 13 : Représentation schématique du mécanisme d'action des immunothérapies dirigées contre CTLA-4, PD-1 et PD-L1 (30).....	51
Illustration 14 : Les voies de signalisation impliquées dans le mélanome (123).....	62
Illustration 15 : Représentation des 3 domaines structuraux de BRAF. La position de la mutation oncogène V600E est indiquée par une flèche rouge. CR : Conserved region, RBD : RAS binding domain, CRD : Cystein rich domain (83).....	66
Illustration 16 : Rétrocontrôle de la voie des MAPK Kinase via ERK1/2.....	68
Illustration 17 : Mode d'action du vemurafénib sur le gène muté BRAF V600E (60).....	72
Illustration 18 : Activation paradoxale de la voie MEK/ERK dans des tumeurs traitées par inhibiteurs de BRAFV600E.....	79
Illustration 19 : Activation de la cascade de signalisation des MAPK via la voie C-Raf dans un mélanocyte muté Ras en contact avec un inhibiteur de B-Raf le vémurafénib (129).....	82
Illustration 20 : Représentation du PLX7904, sa formule dérive du vémurafénib (91).....	83
Illustration 21 : Activation de la voie paradoxale des MAPK, après administration d'un inhibiteur de B-Raf chez un patient porteur de mutation Ras (132).....	85

## Index des tableaux

Tableau 1 : Les différents phototypes de la peau (125).....	31
Tableau 2 : Modalités de la radiothérapie dans les métastases cutanées du mélanomes ( d'après Delaunay M.-M.....	42
Tableau 3 : Comparatif des effets indésirables de ces trois molécules : ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab lors de traitement par immunothérapie +++ = Très fréquent ; ++ = fréquent ; + = peu fréquent (52), (53), (54).....	59
Tableau 4 : Inhibiteurs de farnésyl transférase en cours de développement.....	70
Tableau 5 : Deuxième génération de quelques inhibiteurs de BRAF (65).....	79
Tableau 6 : Les nouveaux inhibiteurs de MEK à l'essais clinique dans le mélanome : sélumetinib, pimasertib (65).....	90
Tableau 7 : Les inhibiteurs de ERK (65).....	92
Tableau 8 : Comparatif et récapitulatif de deux inhibiteurs de B-Raf ( vémurafénib, dabrafénib) avec deux inhibiteurs de MEK (tramétinib, cobimétinib).....	96

## Préambule

L'incidence du mélanome malin augmente chaque année, heureusement grâce au dépistage de plus en plus précoce de ce cancer, la majorité des patients sont diagnostiqués tôt lorsque la maladie est hautement curable. Cependant, dans les cas les plus avancés ou métastatiques, le pronostic de survie à 5 ans n'est toujours pas acceptable. Mais celui-ci est en train de changer car de nombreuses approches prometteuses sont apparues récemment. La découverte des altérations génétiques des voies responsables de signalisation intracellulaire a permis de concevoir des agents ciblant spécifiquement les cascades mutées. De nombreuses études cliniques ont été menées pour améliorer l'efficacité du traitement du mélanome. Depuis 2008, on recense presque une dizaine de nouveaux agents, tels que les inhibiteurs de B-Raf (vemurafenib, dabrafenib), des inhibiteurs de MEK (trametinib), les anticorps anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab), anti-CTLA -4 anticorps (ipilimumab), ou peginterféron alfa-2b, destiné à être utilisés dans les cas les plus avancés de mélanome.

Néanmoins, les cliniciens continuent à travailler sur de nouvelles méthodes de traitement possibles comme la résistance aux nouveaux médicaments qui est un problème fréquemment observé, ainsi que le faible pourcentage de répondeur concernant l'immunothérapie.

L'objectif de cette thèse est de synthétiser les connaissances actuelles sur les nouveaux traitements du mélanome. Mais aussi de présenter les nouvelles stratégies thérapeutiques à venir comme l'inhibition de la voie de signalisation des MAPK Kinases en aval du B-Raf.

# 1 Le mélanome : présentation et caractéristiques

## 1.1 Introduction

Le mélanome est le cancer cutané le plus grave, bien qu'il représente une minorité des cancers de la peau. C'est une tumeur maligne qui se développe à partir des mélanocytes sous l'influence de multiples facteurs. Son incidence est en forte augmentation puisque le nombre de cas double tous les dix ans dans les pays occidentaux, ce qui en fait un véritable problème de santé publique.

En 2015, près de 14 300 cas de mélanomes cutanés ont été identifiés, ce qui représente près de 3,7 % des cas de cancers incidents. On estime à environ 1 773 décès attribuables au mélanome cutané en 2015, soit environ 1,2% des cas de décès liés aux cancers (1). Cette pathologie est donc devenue un enjeu sanitaire majeur pour les populations occidentales.

La détection précoce d'une lésion cutanée suspecte doit être possible par tout professionnel de santé car le pronostic du mélanome est lié à l'évolution de la maladie et à la présence ou non de métastases.

La prise en charge des patients atteints de mélanome métastatique a changé au cours des dernières années en raison de l'apparition de nouveaux traitements tels que l'immunothérapie ou les thérapies ciblées incluant les inhibiteurs de protéines kinases. Cependant de nombreux cas de résistance à ces nouveaux composés sont déjà recensés. Les nouvelles thérapeutiques restent donc dans le cas du mélanome au centre des préoccupations.

Compte tenu de l'agressivité et de la faible survie des patients souffrant de mélanome métastatique, il est nécessaire de rappeler l'importance d'un diagnostic précoce et du développement des mesures préventives, en particulier de la photoprotection.

## 1.2 Rappel sur la structure de la peau

### 1.2.1 Introduction

Barrière entre le milieu extérieur et intérieur de notre corps, la peau est un organe complexe dont le fonctionnement a deux finalités : la première, assurer la communication entre notre propre organisme et le milieu environnant ; la deuxième, protéger notre organisme des agressions extérieures.

Chez l'homme, elle est un des organes les plus importants du corps en regard de sa surface et de sa masse avec environ 2 m<sup>2</sup> pour 5 kilos.

Sur le plan anatomique, la peau est constituée de 2 parties principales : la partie superficielle externe (qui constitue l'épiderme) et une partie interne plus épaisse (constituant le derme et l'hypoderme) et l'ensemble de la peau et des phanères (ongles - poils) constituent les téguments.

### 1.2.2 L'épiderme

C'est un épithélium stratifié pavimenteux orthokératosique. Les kératinocytes représentent 80% des cellules de l'épiderme et ont un rôle fondamental comme barrière cutanée. En effet, son rôle protecteur assuré par la couche cornée est la résultante de modifications biochimiques, métaboliques et immunologiques qui se font au niveau du kératinocytes tout au long de sa migration de la couche basale jusqu'à sa desquamation finale.

Néanmoins, la fonction des kératinocytes ne se limite pas uniquement à un rôle de barrière, mais que ce sont également des cellules qui ont une activité immunologique à part entière, pouvant ainsi exprimer des antigènes de classe et certaines molécules d'adhésion comme ICAM1 leur conférant une activité de cellules présentatrices d'antigènes. Ils produisent aussi de nombreuses cytokines (IL-1, IL-8, IL-6, TNF...).

Au microscope optique, les kératinocytes de l'épiderme peuvent être ainsi divisés en quatre couches qui sont de la profondeur à la surface : la couche basale où ils ont un maximum d'activité proliférative, la couche spinuse, la couche granuleuse, et la couche cornée. Au fur et à mesure de leur montée dans l'épiderme, les kératinocytes perdent cette fonction de prolifération pour entrer dans une phase de différenciation qui, au final, aboutit à la couche cornée, qui assure cette fonction primordiale de barrière cutanée. Celle-ci est schématiquement constituée de piles de cellules nucléées aplaties, les cornéocytes soudés par des jonctions serrées avec un ciment

extracellulaire constitué principalement de lipides (céramides, acide gras libres, tryglicérides, cholestérol).

À côté des kératinocytes, 20% des autres cellules sont majoritairement constituées par :

- les mélanocytes proviennent de la crête neurale, elles représentent la deuxième grande population cellulaire de l'épiderme, leur fonction est d'assurer la synthèse des mélanines. Ces dernières ont pour rôle de donner à la peau sa couleur, les phéomélanines étant des pigments jaune-rouge et les eumélanines des pigments brun-noir. La répartition entre phéomélanines et eumélanines est à l'origine du phototype cutané. Ces cellules seront détaillées plus bas dans le manuscrit afin de comprendre le mécanisme d'apparition d'un mélanome.
- les cellules de Langerhans représentent la troisième population cellulaire de l'épiderme (3 à 8% des cellules épidermiques), elles appartiennent au groupe des cellules dendritiques présentatrices des antigènes au lymphocyte T. Produites au niveau des organes hématopoïétiques, elles migrent vers l'épiderme où elles sont considérées comme des cellules dendritiques indifférenciées avec un marqueur spécifique qui est l'antigène de surface CD1a. Le rôle des cellules de Langerhans est de capturer les antigènes, d'en assurer l'endocytose et de les réexprimer à leur surface avec les molécules de classe II du CMH pour activer les lymphocytes T et orienter la réponse immune.
- les cellules de Merkel constituent la quatrième population cellulaire de l'épiderme. Ce sont des cellules neuroépithéliales, qui dérivent des cellules souches de l'épiderme foetal et qui ont une fonction de mécanorécepteur. Ces cellules sont particulièrement abondantes au niveau des lèvres, des paumes, de la pulpe des doigts et du dos des pieds. Elles sont à l'origine de la tumeur de Merkel.

### 1.2.3 Le derme

Véritable charpente de la peau, il est constitué de cellules fixes que sont les fibroblastes et de cellules mobiles que sont les cellules sanguines. À ces cellules s'associent des fibres de collagène, d'élastine et de réticuline. La cohésion de l'ensemble est assurée par la substance fondamentale constituée essentiellement de mucopolysaccharides et parmi eux l'acide hyaluronique identifié par le bleu de toluidine. Au sein du derme se trouvent les vaisseaux qui s'arrêtent à la couche basale de l'épiderme, ce dernier ne contenant pas de vaisseaux.

### 1.2.4 L'hypoderme

Couche la plus profonde de la peau, elle constitue la graisse plus ou moins épaisse selon les individus, elle est contenue dans des lobules séparés les uns des autres par des fibres identiques à celles du derme, ces fibres assurant à la fois la nutrition et la tenue de l'hypoderme. Cette couche hypodermique a essentiellement une fonction d'amortisseur des chocs et de protection du froid par isolation (2).

### 1.2.5 Les mélanocytes

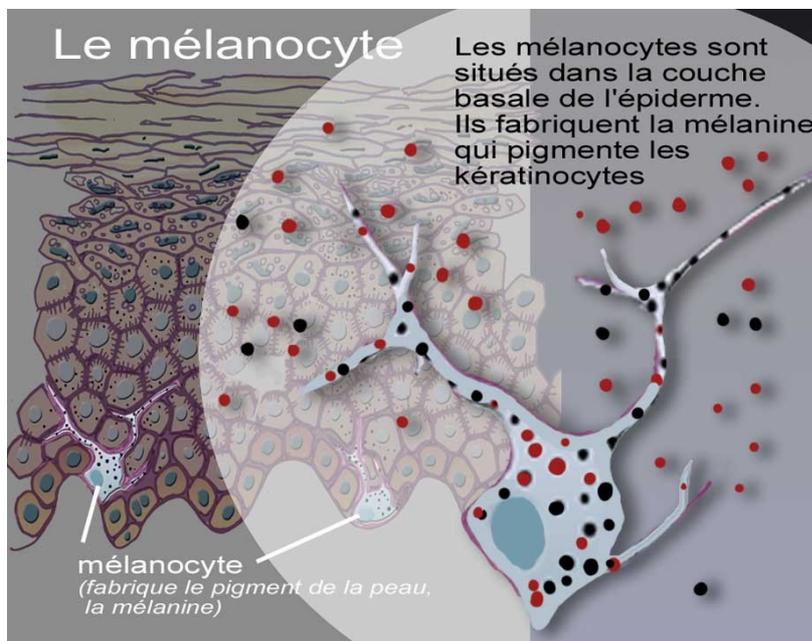


Illustration 1: Représentation d'un mélanocyte (123)

Chez l'homme, l'ensemble de la population des mélanocytes se localise dans les follicules pileux et dans l'assise basale de l'épiderme. Quelle que soit leur localisation dans la peau, les mélanocytes ont une origine embryologique commune, la crête neurale dont elles dérivent sous formes de mélanoblastes (cellules non-pigmentées) (3).

Le mélanocyte est une cellule dendritique de la peau possédant une activité dopa-oxydasique et produisant la mélanine. Dans la peau, les mélanocytes sont distribués régulièrement dans l'assise basale de l'épiderme et se localisent au niveau de l'infundibulum et au sommet des papilles dermiques dans les follicules pileux (4).

Le nombre de mélanocytes par mm<sup>2</sup> est de 2000 ou plus dans la peau exposée du visage et dans la peau du scrotum ou du prépuce et de 1000 à 1500 mélanocytes par mm<sup>2</sup> sur le reste du corps des populations caucasiennes, négroïdes et mongoloïdes. Les différences raciales dans la pigmentation ne sont pas dues à des différences dans le nombre de mélanocytes.

Les mélanocytes épidermiques sont dispersés de façon régulière, parmi les kératinocytes basaux de l'épiderme selon un ratio de 1:10. Un mélanocyte distribue la mélanine qu'il produit à environ 36 kératinocytes avoisinants, constituant avec ceux-ci une unité fonctionnelle, appelée unité épidermique de mélanisation.

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

### 1.3 Physiopathologie du mélanome

La transformation du mélanocyte conduit au mélanome, une telle transformation peut se produire à partir d'un nævus pré-existant. Cependant dans **75% des cas, le mélanome se forme à partir d'une nouvelle tache**. L'activation de la protéine Wnt/ $\beta$ -caténine, qui a une action proliférative, associée à l'inhibition de la p16 (gène suppresseur de tumeur), entraîne l'immortalisation des mélanocytes. Cette immortalisation peut coopérer avec la prolifération soutenue des mélanocytes en réponse à l'activation constitutive de l'oncogène N-Ras. Ceci a pour conséquence de court-circuiter le processus de sénescence et de favoriser la transformation des mélanocytes et le développement de mélanome. Néanmoins, une découverte récente indique que ces cellules, dans certaines conditions, pouvaient à nouveau entrer en sénescence, ce qui ouvre des perspectives pour de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Parallèlement, comme c'est souvent le cas dans les cellules cancéreuses, il se produit des altérations au niveau des jonctions communicatives via la perte de certaines connexines (remplacement de la E-cadhérine par la N- cadhérine). Ces modifications altèrent les relations entre les mélanocytes et les autres cellules de la peau, notamment les kératinocytes.

Les mélanomes prolifèrent et peuvent envahir progressivement les couches profondes de la peau, jusqu'au derme et l'hypoderme. La profondeur de la tumeur augmente le risque de métastases. Si la tumeur primaire reste confinée à l'épiderme le risque de métastase est nul.

Les caractéristiques physiques du mélanome correspondent à la règle ABCDE :

- une lésion asymétrique (A) ;
- une lésion à bords (B) irréguliers, souvent encochés ou polycycliques ;
- une lésion à couleur (C) inhomogène (brun, noir, marron ou bleu, zones dépigmentées, halo inflammatoire) ;
- une lésion avec un diamètre (D) supérieur à 6mm (critère non spécifique) ;
- une lésion d'évolution (E) récente documentée (extension en taille, en forme, en couleur, en relief) (5).

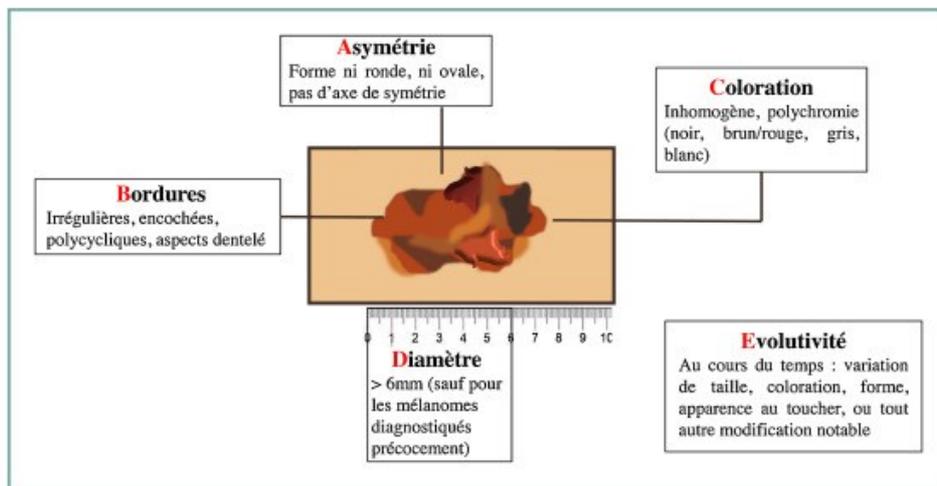


Illustration 2 : Caractéristiques visuelles d'un naevus malin : règle ABCDE (30)

## 1.4 Différents types de mélanome

Il existe plusieurs types de mélanomes classés selon leur agressivité, la zone et les causes d'apparitions.

### 1.4.1 Le mélanome superficiel extensif (ou SSM )

Le mélanome superficiel extensif ou SSM (pour Superficial Spreading Melanoma) est la forme la plus commune de mélanome des populations caucasiennes puisqu'elle correspond à plus de 70 à 80 % des cas détectés. Il évolue en 2 phases successives : La première est l'extension latérale intra-épidermique qui a lieu en quelques mois ou années et permet, par l'anamnèse (qui révèle l'augmentation du diamètre), de repérer la tumeur au moment où elle a toutes les chances d'être curable. La seconde est caractérisée par l'envahissement progressif du derme, puis de l'hypoderme, dont témoigne l'épaississement de la lésion qui devient palpable, puis nodulaire. Son développement est souvent lié à des **épisodes répétés de coups de soleil** et intervient dans une moyenne d'âge de 50 ans, même s'il peut toucher le sujet jeune. Il se localise préférentiellement au niveau du dos chez les hommes et des jambes chez les femmes.



*Illustration 3 : Photo d'un mélanome superficiel extensif (124)*

### 1.4.2 Le mélanome nodulaire

Le mélanome nodulaire se présente sous la forme d'un nodule le plus souvent pigmenté, qui va évoluer rapidement et parfois s'ulcérer. C'est **la forme de mélanomes la plus agressive, son évolution est plus rapide**. Il progresse en profondeur avec très peu de croissance radiale (pas de gros diamètre). Il peut donc être difficile à diagnostiquer mais des signes tels que l'ulcération et le saignement sont très caractéristiques. Il représente **10 à 20 % des mélanomes**



*Illustration 4 : Photo d'un mélanome nodulaire*

Cette forme d'évolution rapide ne peut être dépistée précocement que par des examens cutanés systématiques à intervalles rapprochés (quelques mois) et par l'éducation des patients, de leurs proches, de leurs soignants (125)

### 1.4.3 Le mélanome de Dubreuilh ( ou LMM)

Le mélanome de Dubreuilh ou LMM (pour Lentigo Malignant Melanoma) est une forme de mélanome spécifique des **personnes âgées** (moyenne d'âge de 80 ans) et des zones de **grande exposition au soleil** (visage ou avant-bras). Il s'agit d'une des formes les plus rares de mélanome puisqu'elle représente 5 % des mélanomes. Le mélanome de Dubreuilh est également un des mélanomes les moins agressifs. Son aspect clinique est celui d'une tache qui s'étend progressivement sur plusieurs années. Ce mélanome est longtemps limité aux couches superficielles de l'épiderme, son évolution initiale est lente. Il peut être confondu avec des lentignes solaires, lésions bénignes de la peau. Après cette phase initiale longue, il rejoint en pronostic les autres types de mélanome.



*Illustration 5 : Photo de mélanomes de dubreuilh (126)*

#### 1.4.4 Le mélanome acral-lentigineux (ou ALM)

Le mélanome acral-lentigineux ou ALM (pour Acral Lentiginous Melanoma) se développe de façon majoritaire dans les **paumes des mains**, les **plantés des pieds**, sous **les ongles** ou encore sur les **muqueuses buccales**. Cette forme de mélanome ne serait pas liée à l'exposition aux UVs. Il s'agit de la forme de mélanome la plus courante pour les populations asiatiques et africaines avec 35 à 65 % des cas mais ne représente que 5 % des mélanomes pour les populations caucasiennes.

### 1.5 Diagnostic

#### 1.5.1 Examen clinique

L'examen clinique diagnostique du mélanome fait appel à trois méthodes : deux méthodes analytiques visuelles qui sont la règle ABCDE, la liste révisée des 7 points du groupe de Glasgow, et une méthode cognitive visuelle :

- Selon **la règle ABCDE** vu précédemment, une lésion susceptible d'être un mélanome est asymétrique (critère A), avec des bords irréguliers, encochés, polycycliques, bien délimités (B), de couleur inhomogène, du brun clair au noir foncé (C), de diamètre > 6 mm (D) ; évolutive dans sa taille, sa couleur ou son épaisseur (E).

(Les membres du groupe de travail précisent que les dermatologues français utilisent de manière consensuelle la règle abécédaire)

- La liste révisée des 7 points du **groupe de Glasgow** prend en compte 3 critères majeurs (changement de taille, de forme, de couleur d'une lésion connue, croissance d'une lésion nouvelle), 4 critères mineurs (plus grand diamètre  $\geq 7$  mm, inflammation, ulcération ou saignement, changement dans la sensibilité de la lésion) et donne une **place prépondérante au concept d'évolution**.

- **La méthode cognitive visuelle** est fondée sur un processus de reconnaissance globale de l'image et le signe du « vilain petit canard » (une lésion mélanocytaire sera considérée comme suspecte si elle est cliniquement différente des autres nævus du patient qui ont un aspect clinique homogène).

L'identification d'un mélanome par l'examen clinique reste difficile pour les mélanomes de petite taille (< 6 mm) et pour les formes nodulaires qui ne rentrent pas dans le champ de la règle ABCDE. Le diagnostic différentiel est difficile pour les mélanomes non pigmentés, les nævus atypiques, les lésions de kératose séborrhéique, les carcinomes basocellulaires « tatoués », les histiocytofibromes pigmentés ou les angiomes thrombosés.

De plus les patients ne seraient pas forcément suivis régulièrement et pas automatiquement par le même clinicien.

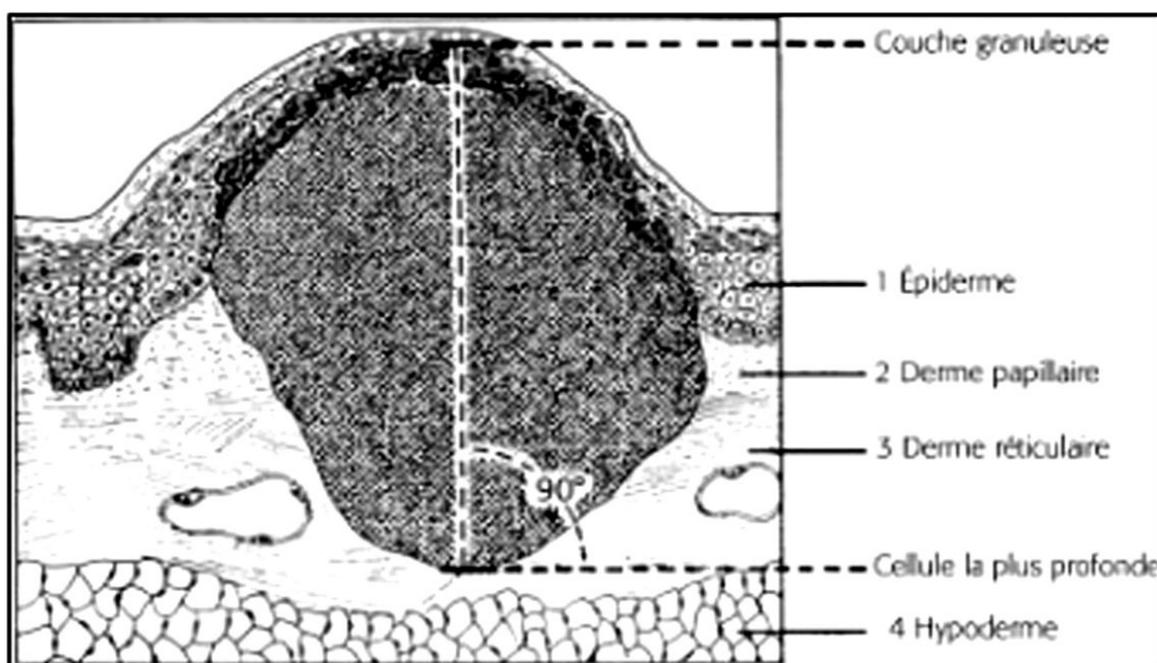
En ce qui concerne le diagnostic différentiel entre un mélanome et un nævus atypique, la dermoscopie n'apporte pas de certitude diagnostique suffisante pour éviter une exérèse de contrôle et ne modifie pas la pratique thérapeutique. La performance intrinsèque de la dermoscopie en cabinet de ville n'a pas été évaluée et reste méconnue. Des études sont nécessaires pour vérifier si cette technique permet d'éviter les exérèses inutiles de lésions bénignes et d'augmenter celles de mélanomes peu épais (6).

### 1.5.2 Examen anatomo-pathologique

L'examen anatomo-pathologique permet d'infirmer ou de confirmer le diagnostic clinique et apporte les éléments pronostiques en déterminant les 2 critères prédictifs de la durée de survie des patients : l'indice de Breslow et l'ulcération (indice de Clark).

Il détermine la conduite à tenir pour les marges de l'exérèse chirurgicale, rappelées dans les recommandations françaises (6).

- **Indice de Breslow**

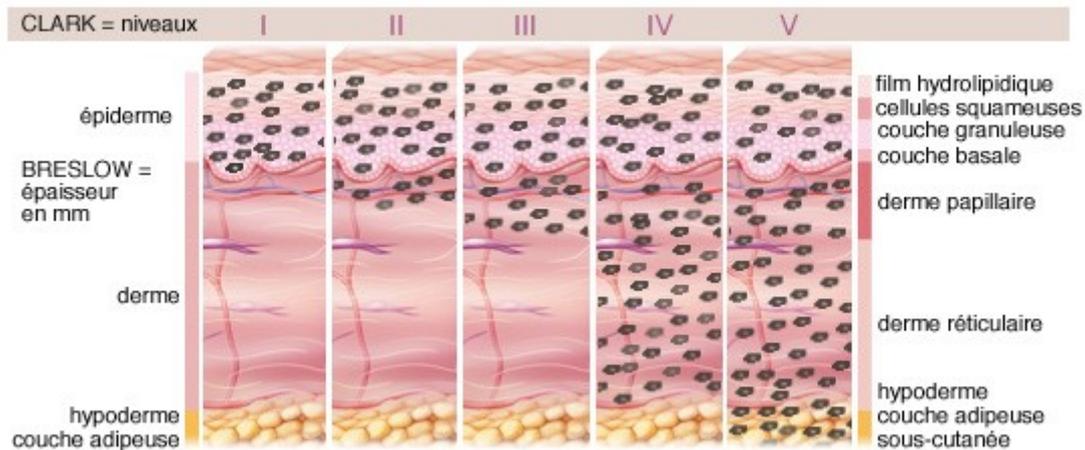


*Illustration 6 : Représentation de l'indice de breslow (127)*

L'indice de **Breslow** correspond à l'épaisseur maximale de la tumeur, et est exprimé en millimètres. Il s'agit du principal marqueur pronostic dans le mélanome.

L'épaisseur tumorale est mesurée objectivement en utilisant un micromètre depuis le sommet de la couche granuleuse jusqu'à la cellule tumorale la plus profonde en évitant de mesurer au niveau des annexes. Si la tumeur est ulcérée, la mesure débute depuis le fond de l'ulcère. Cet indice cumule en fait une multitude d'événements biologiques distincts responsables de l'agressivité tumorale(7).

- **Indice de Clark**



*Illustration 7 : Les niveaux d'invasion de Clark (128)*

Lors de la phase I, les cellules tumorales prolifèrent de manière anarchique. Elles envahissent l'épiderme mais **ne franchissent pas la couche basale** qui sépare le derme de l'épiderme. Le mélanome reste dans l'épiderme : il est non invasif. Il peut s'étendre que de manière latérale au sein de l'épiderme : c'est la **phase horizontale**. Elle peut durer de 1 à 15 ans. L'exérèse du mélanome à ce stade assure la guérison complète et évite ainsi tout risque de métastase.

Si le mélanome n'est pas traité au stade précédent, les cellules de mélanome devenues plus agressives vont se disséminer dans les tissus sous-jacents. Elles sont capables de passer de l'épiderme au derme et de l'envahir. C'est la **croissance verticale** du mélanome (Cf stade II et III) à haut risque métastatique. La tumeur devenue plus agressive peut se disséminer et ainsi former des métastases. Pour évaluer le pronostic à ce stade du développement tumoral la détection de ganglions sentinelles est possible.

Au stade de mélanome métastatique (phase V), les cellules tumorales induisent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui irriguent la tumeur pour lui apporter l'oxygène et les nutriments indispensables à sa croissance. Puis par voie hématogène et/ou lymphatique la tumeur s'implante et envahit les tissus sains environnants à distance de la tumeur initiale pour donner les métastases.

## 1.6 Stades du cancer

Grâce aux examens de diagnostic, on détermine le stade du cancer, c'est-à-dire l'étendue de la maladie au moment du diagnostic. Pour évaluer les différents stades d'un mélanome de la peau, les médecins prennent en compte trois critères.

- **Les caractéristiques de la tumeur primaire (épaisseur et ulcération) : paramètre T**

Lorsque des cellules cancéreuses apparaissent, elles sont d'abord localisées à l'enveloppe externe de la peau (l'épiderme). Puis, petit à petit, elles atteignent les couches plus profondes (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. On utilise pour ce faire l'indice de Breslow qui mesure l'épaisseur comprise entre les cellules superficielles de l'épiderme et la cellule maligne la plus profonde.

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

- **L'atteinte ou non des ganglions lymphatiques, la présence ou non de métastases « en transit » : paramètre N**

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

- **La présence ou non de métastases à distance : paramètre M**

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

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

Le stade des mélanomes est exprimé par un chiffre romain allant de I à IV :

- Le stade I : désigne les mélanomes localisés de faible épaisseur ou non ulcérés. Les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints. Il n'y a ni métastase « en transit », ni métastase à distance.
- Le stade II : désigne les mélanomes localisés de plus grande épaisseur ou avec ulcération. Les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints. Il n'y a ni métastase « en transit », ni métastase à distance.
- Le stade III : désigne les mélanomes qui, quelle que soit leur épaisseur, présentent un envahissement locorégional : atteinte des ganglions lymphatiques ou présence de métastases « en transit ».
- Le stade IV : désigne les mélanomes, qui quelle que soit leur épaisseur et l'atteinte ganglionnaire, présente des métastases à distance. On parle aussi de mélanome métastatique.

La connaissance du stade du mélanome au moment du diagnostic est déterminante pour adapter la proposition de traitements (8).

## 1.7 Identification des facteurs de risques

Le mélanome cutané est une pathologie caractéristique des populations caucasiennes. C'est une maladie multifactorielle résultant de facteurs environnementaux, génétiques et intrinsèques.

### 1.7.1 Facteurs environnementaux

Une exposition répétée aux rayons ultra-violet naturels ou artificiels, entraînent une multiplication anarchique des mélanocytes pour former le mélanome.

La réponse tardive aux UVs correspond à une augmentation de la mélanogénèse qui résulte d'une augmentation de l'expression de MITF, un régulateur majeur de la transcription de la pigmentation et de ces cibles en aval incluant Pmel17, MART-1, la tyrosinase, Tyrp1, Tyrp2 / Dct. De plus, les mélanocytes épidermiques et également les kératinocytes répondent à une exposition aux UVs en augmentant leurs productions en alpha-MSH et ACTH, qui, à leur tour, induisent une augmentation de l'expression de MC1R à la surface des mélanocytes et stimulent ainsi la mélanogénèse (4).

Les UVA jouent très vraisemblablement un rôle potentialisateur de l'action carcinogène des UVB. En effet, l'irradiation UVA induit des dommages de l'ADN de type oxydatif entraînant la survenue de mutations et de délétions des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs. Les lésions liées aux UVB sont principalement dues à l'action directe sur l'ADN (9). De plus, cette irradiation entraîne une photo-immunosuppression locale et systémique jouant un rôle majeur dans la survenue du mélanome et des autres cancers cutanés.

	Épiderme	Derme	Effets
UVB	20 %	8 %	<ul style="list-style-type: none"><li>• Coup de soleil</li><li>• Bronzage</li><li>• Cancers cutanés</li><li>• Synthèse vitamine D</li></ul>
UVA	80 %	20 %	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pigmentation immédiate</li><li>• Vieillesse cutané</li><li>• Cancers cutanés</li></ul>
IR	Pénètre dans l'hypoderme		<ul style="list-style-type: none"><li>• Sensation de chaleur</li><li>• Coup de chaleur</li><li>• Potentialisation des effets des radiations UV</li></ul>

Illustration 8 : Les effets des rayonnements Ultra Violet et Infra Rouge sur la peau(129)

Des antécédents de brûlures solaires pendant l'enfance et l'adolescence diminuent le capital solaire et fragilisent la peau, ce qui augmente le risque de survenue d'un mélanome à l'âge adulte. L'exposition solaire provoque, chez les enfants, le développement de nævi pigmentaires qui sont des facteurs de risque pour le mélanome.

Une profession exercée en plein air ou résider dans un pays fortement ensoleillé constitue aussi une augmentation du risque de survenue de ce cancer.

En somme ce sont surtout **les expositions intenses et de courte durée, notamment dès l'enfance qui provoqueraient des mélanomes.**

### 1.7.2 Facteurs génétiques

Environ 10 % des mélanomes surviennent dans un contexte de « mélanome familial ». Certaines familles sont dites à risque car en effet si au moins 2 parents du premier degré ont eu un mélanome le risque augmente fortement d'en contracter un à son tour.

Plusieurs gènes de prédisposition ont été identifiés ces dernières années (il s'agit de gènes conférant un risque élevé (CDKN2A : gène suppresseur de tumeur, CDK4 et BAP1) ou un risque intermédiaire (MITF et MC1R : associé au phénotype roux, gène du récepteur mélocortine) (10)

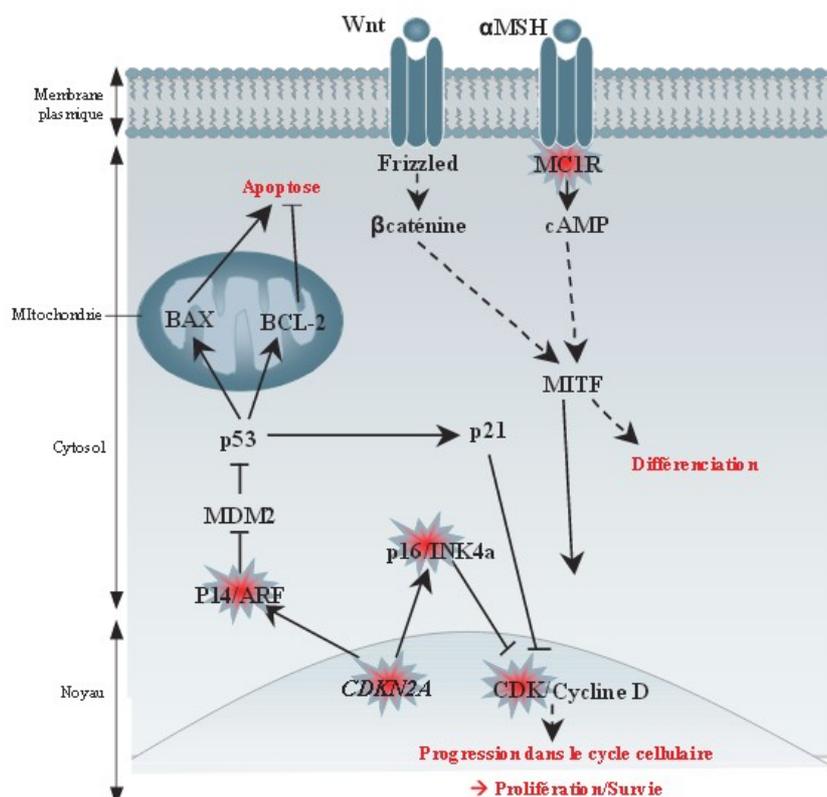


Illustration 9 : Les voies de signalisations impliquées dans les mélanomes familiaux (130)

### 1.7.3 Facteurs de risques intrinsèques

Le phototype définit la sensibilité de la peau aux rayonnements solaires. Il prend en compte la couleur de la peau, des yeux, des cheveux et la réaction de la peau face aux expositions solaires. Le phototype constitue un facteur de risque majeur. Plus le phototype est clair, plus le risque de développer un mélanome est important.

Phototype	Couleur de la peau, des cheveux et des yeux	Réaction au soleil
I	Peau très claire avec taches de rousseur Cheveux blonds ou roux Yeux clairs	Ne bronze pas Coups de soleil systématiques
II	Peau très claire Taches de rousseur au soleil Cheveux châtain ou blonds Yeux clairs	Bronze difficilement Coups de soleil fréquents
III	Peau claire Cheveux châtain ou blonds	Bronze progressivement Coups de soleil occasionnels
IV	Peau mate Cheveux châtain ou bruns Yeux foncés	Bronze bien Coups de soleil peu fréquents
V	Peau foncée Cheveux foncés Yeux foncés	Bronze facilement Coups de soleil rares
VI	Peau noire Cheveux foncés Yeux foncés	Jamais de coups de soleil

Tableau 1 : Les différents phototypes de la peau (131)

La présence de grain de beauté est un facteur favorisant, différents critères s'appliquent aux grains de beauté. Ils sont considérés comme facteur de risque :

- à partir de 50 grains de beauté
- s'ils mesurent plus de 2 mm
- un naevus de diamètre supérieur à 20 mm
- ou s'il y a deux grains de beauté atypiques ou plus.

#### 1.7.4 Les anomalies génétiques du mélanome

Les anomalies génétiques retrouvées dans le mélanome entraînent à réaliser une classification moléculaire des mélanomes, en effet ces mutations vont être déterminantes pour élaborer un traitement individualisé à partir de thérapies ciblées (11), (12).

Les différentes mutations que l'on retrouve sont les suivantes :

- oncogènes :

**B-Raf** (mutation de 50 à 70% )

**N-Ras, K-Ras** (mutation de 15 à 30% ) l'activation de mutations dans K-Ras et B-Raf est trouvée à plus de 30 % de toutes les tumeurs humaines et 40 % de mélanome (13).

AKT3 (surexpression)

- gènes suppresseurs :

**NF1** (14%) Cette mutation coopère avec la mutation B-Raf, dans un modèle de souris génétiquement modifié, des mutations NF1 pouvaient supprimer la sénescence induite par B-Raf, entraînaient l'hyper prolifération de mélanocyte et augmentaient le développement de mélanome (14).

**CDKNA2** (30 à 70%) *formes familiales*

PTEN (5 à 20%) (15)

APAF1 (40%)

TP53 (10%)

- autres :

CCND1 (amplification de 6 à 44%)

MITF (amplification de 20%) (16)

Beta Cat ou CTNNB1

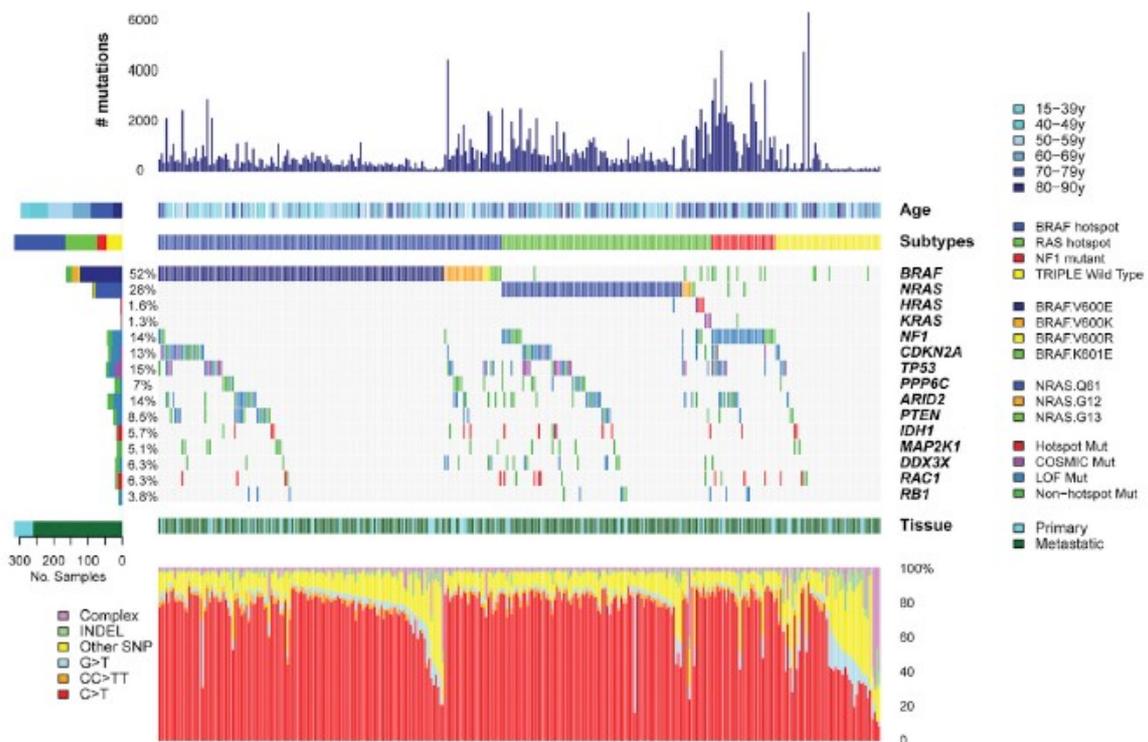


Illustration 10 : Le nombre total de mutations, l'âge d'apparition du mélanome et le sous-type de mutation (BRAF, RAS [N/H/K], NF1 et le Wt triple = groupe hétérogène ne présentant aucune de ces 3 mutations) est indiqué pour chaque échantillon

Dans le mélanome métastatique c'est bien la mutation BRAF V600E qui est le plus fréquemment retrouvée.

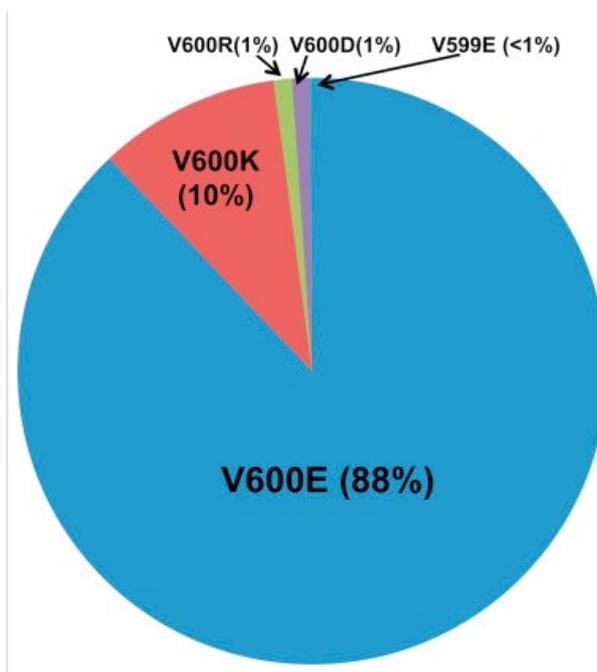


Illustration 11 : Fréquences des mutations du gène B-Raf (37)

## 1.8 Epidémiologie du mélanome

### 1.8.1 Mortalité

Environ un mélanome sur 4 est diagnostiqué chez les moins de 49 ans et un peu moins d'un cas sur deux concerne les hommes. Chez l'homme comme chez la femme, l'incidence du mélanome cutané a fortement augmenté entre 1980 et 2000 ; cette augmentation tend à se poursuivre mais de manière beaucoup moins marquée. La mortalité par mélanome a également augmenté de manière prononcée entre 1980 et 2000 avant de se stabiliser (1).

### 1.8.2 Pronostic

Dans n'importe quel type de mélanome, le pronostic va dépendre de la **précocité** du diagnostic et du stade de la maladie dont un des éléments est l'épaisseur de la lésion qui aura été enlevée chirurgicalement. Ces critères sont essentiels et sont définis par l'analyse au microscope. Il s'agit de l'épaisseur de la lésion en mm qui s'appelle l'indice de Breslow et du niveau histologique qui s'appelle l'indice de Clark.

### 1.8.3 Taux de survie

Le mélanome est devenu un enjeu de santé publique majeur dans de nombreux pays : depuis le milieu des années 60, son incidence a en effet augmenté de 3 % à 8 % par an selon les pays. Malgré cette incidence accrue et une mortalité également en hausse, le taux de survie augmente : en 1960, 60 % des patients atteints de mélanome décédaient de leur maladie, contre 11 % actuellement. Cette amélioration est essentiellement due au progrès réalisés en termes de diagnostic précoce (17).

## 1.9 Prévention

Le pharmacien se trouve en première ligne dans l'information et la prévention relative à l'exposition solaire, en participant par exemple aux différentes campagnes de santé publique (cf « melanome day » détaillé plus bas dans le manuscrit). Par la vente au public d'écrans solaires, le pharmacien d'officine a également un rôle de conseil associé car une crème solaire utilisée correctement reste un des meilleurs outils de prévention primaire du mélanome (18).

### 1.9.1 Produits solaires

Néanmoins, les crèmes solaires ne parviennent pas à supprimer complètement l'effet nocif des rayons solaires à long terme en particulier suite aux expositions prolongées et répétées chez les sujets à peau claire. Quel que soit le type du produit utilisé, quel que soit son SPF, le **renouvellement des applications est indispensable** pour garantir l'effet préventif anti-cancer des crèmes solaires (19).

- Quantité de produit à appliquer

La quantité appliquée doit être de  $2\text{mg}/\text{cm}^2$ , en effet une étude montre que des SPF de 16 et 27 pour une application de  $2\text{mg}/\text{cm}^2$  deviennent respectivement 6 et 11 après une application de  $1\text{mg}/\text{cm}^2$ , soit une division par 2,5 du FPS pour une diminution de moitié de la quantité (20).

- Régularité

Une étude réalisée il y a quelques années a mis en évidence l'impact des Uvs sur une période d'expositions répétées de quatre jours. Elle montre que le saut d'un jour fait perdre le bénéfice des trois autres jours d'application et l'utilisation quotidienne d'un PPS à large spectre de SPF 15 procure une protection supérieure à celle offerte par un produit de SPF double mais utilisé de manière intermittente (21).

- L'information des patients

Elle reste essentielle, et malheureusement on se rend compte que les patients restent mal informés et se trompent sur leur type de peau ou utilisent des PPS inférieurs à ceux nécessaires dans le but de « bronzer » (22).

De plus la protection à adopter dépend de l'intensité du rayonnement UV, du type d'activité, de la durée d'exposition au soleil et de la sensibilité de la peau au soleil, cette dernière pouvant par exemple être influencée par la prise de médicaments. L'intensité du rayonnement UV dépend du moment de l'année et de la journée, de la situation géographique (latitude et altitude), de la nébulosité et de la réverbération (par exemple : neige).

Tout récemment, il a aussi été montré que l'application quotidienne d'un PPS de Sun sur les parties découvertes pendant cinq ans pouvait prévenir la survenue ultérieure de mélanomes, particulièrement de mélanomes invasifs (23). De plus il est important de rappeler qu'une protection solaire seule ne suffit pas : l'ombre, la protection indirecte (vêtement anti-UV, chapeau...), ainsi que d'éviter les expositions entre 12H et 16H sont indispensables.

### 1.9.2 Auto-examen

On recommande également aux personnes qui présentent un ou plusieurs facteurs de risque de mélanome de réaliser **un auto-examen**. Pour réaliser cet examen, il faut se munir d'un miroir sur pied, d'un miroir à main et s'assurer que la pièce est suffisamment éclairée.

L'examen doit se dérouler en trois temps :

1- Examen direct : examen à l'œil nu des paumes de mains, des ongles, des doigts, des espaces interdigitaux, de la face avant des bras, des avant bras, des cuisses et des jambes.

2- Examen avec miroir en pied : examen de la peau de haut en bas. Se tourner ensuite vers le miroir et examiner le côté gauche puis le côté droit, les bras levés à la verticale.

3- Examen avec miroir à la main : pour les zones de peau non accessibles à la vue. Assis sur un tabouret, surélever chaque jambe pour examiner la face interne, externe et postérieure du mollet. On examinera également la face postérieure des bras, de la nuque, du dos, le cuir chevelu et la région génitale à l'aide du miroir à main.

### 1.9.3 Campagne de prévention du mélanome

Prévenir et détecter plus tôt les cancers de la peau : c'est l'objectif du « Melanome Day ». Cette Journée nationale de prévention et de dépistage gratuit des tumeurs cutanées est organisée tous les ans, au mois de mai, depuis 18 ans. Partout en France, des dermatologues volontaires dépistent bénévolement dans des centres mis à disposition par les municipalités, ainsi que dans certains centres de la Mutualité Sociale Agricole (MSA) (24).

#### Il existe d'autres types de cancers de la peau

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

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

#### Protégez-vous des uv, c'est la meilleure prévention

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

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

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

#### Face au mélanome, il y a des moyens pour agir

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

POUR EN SAVOIR PLUS, PRENDEZ-VOUS SUR [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr) ou appelez :

**CANCER INFO 0810 810 821**

Partenaires : Société Française de Dermatologie, Sndv, La Ligue contre le Cancer.

#### détection précoce du mélanome

Grain de beauté ou mélanome ? Comment faire la différence.

Apprenez à surveiller votre peau et consultez au moindre doute.

www.e-cancer.fr

#### Le diagnostic précoce, meilleure chance de guérison

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

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

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

#### quel est votre risque ?

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

#### surveillez particulièrement votre peau si :

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

#### Les signes qui doivent vous alerter

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

- Repérez le grain de beauté différent des autres**  
Tous les grains de beauté d'une même personne se ressemblent. Celui qui n'est pas comme les autres doit donc attirer votre attention (principe du « vilain petit canard »).
- Soyez vigilant à tout changement**  
Une nouvelle tache brune qui apparaît sur votre peau (cas le plus fréquent) ou un grain de beauté qui change d'aspect rapidement (dans sa forme, sa taille, sa couleur ou son épaisseur) doivent vous alerter.
- Aidez-vous de la règle ABCDE**  
Pour reconnaître les signes suspects, entraînez votre œil avec des photographies et gardez à l'esprit les critères de la règle « ABCDE ».

BÉNIN (BENIGNES)	MALIN (MALIGNANT)
<b>A comme Asymétrie</b> Grain de beauté de forme ni ronde ni ovale, dont les couleurs et les reliefs ne sont pas régulièrement répartis autour du centre.	
<b>B comme Bords irréguliers</b> Bords déchiquetés, mal délimités.	
<b>C comme Couleur non homogène</b> Présence éparse ou dominante de plusieurs couleurs (noir, bleu, marron, rouge ou blanc).	
<b>D comme Diamètre</b> Diamètre en augmentation.	
<b>E comme Évolution</b> Changement rapide de taille, de forme, de couleur ou d'épaisseur.	

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

#### qui consulter et à quelle fréquence ?

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

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

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

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

#### L'auto-examen de la peau

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

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

#### Le dépistage un examen simple et indolore

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

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

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

La prévention du mélanome montre des résultats. Le rapport entre le facteur de risque exogène, soit les rayons UV, et l'apparition d'un mélanome est bien documenté, et cela depuis longtemps (25) et peut être évité aujourd'hui grâce aux moyens de prévention qui sont déployés. Les efforts importants de différents pays pour améliorer l'information (prévention primaire) et le dépistage (prévention secondaire) s'avèrent payants (26). Les connaissances sur le cancer de la peau et les facteurs de risque ont été considérablement approfondies et le comportement de la population par rapport au soleil s'est modifié.

## 2 Les différents traitements du mélanome

### 2.1 Chirurgie

Le traitement standard du mélanome primitif isolé repose essentiellement sur la chirurgie et s'effectue en deux fois avec une première intervention visant à retirer la lésion afin qu'elle soit analysée par le laboratoire d'anatomopathologie. Après obtention des résultats histologiques, une reprise chirurgicale est souvent nécessaire pour adapter les marges d'exérèse à l'épaisseur de la tumeur.

Les recommandations proposées par l'ANDEM en 1994, en fonction de l'épaisseur de la tumeur, restent conformes aux nouvelles données identifiées dans la littérature et ont donc été adoptées dans le cadre de ces recommandations pour la pratique clinique :

- marge de 0,5 cm pour les mélanomes in situ
- marges de 1 cm pour les mélanomes avec un index de Breslow inférieur ou égal à 1 mm,
- marges de 1 à 2 cm pour les mélanomes avec un index de Breslow compris entre 1,01 et 2 mm,
- marges de 2 cm pour les mélanomes avec un index de Breslow compris entre 2,01 et 4 mm,
- marges de 2 à 3 cm pour les mélanomes avec un index de Breslow supérieur à 4 mm.

Aucun bénéfice des marges supérieures à 3 cm n'a actuellement été démontré (27). La suite de la prise en charge, dans le cas des mélanomes de stade I et II, est basée sur la surveillance à vie par un dermatologue.

## 2.2 Radiothérapie

La radiothérapie est relativement peu utilisée dans le cas du mélanome car le mélanome est communément admis comme une tumeur radio-résistante. Elle est prescrite dans le cas de tumeurs primaires, de ganglions lymphatiques envahis ou de métastases quand les lésions sont peu ou pas accessibles et donc inopérables en chirurgie. C'est notamment le cas des métastases osseuses et cérébrales. La radiothérapie est en général utilisée de façon palliative pour soulager les symptômes comme par exemple dans le cas de métastases osseuses venant comprimer la moelle épinière.

## 2.3 Traitement locaux

Pour les métastases cutanées de mélanomes non opérables et potentiellement nombreuses ou de taille importante, on peut utiliser une chimiothérapie locale, immunothérapie locale, et des moyens physiques (cryothérapie, radiothérapie et hyperthermie)

- La chimiothérapie locale

Deux produits ont été testés dans le mélanome (mais il n'existe pas d'AMM dans cette indication)

- La miltéfosine ( MILTEX®)

C'est un phospholipide de synthèse : l'hexadécylphosphocholine

Il agit en modifiant le renouvellement des phospholipides de membrane et les signaux de transduction membranaire, entraînant notamment une inhibition de la protéine kinase C, de la phospholipase C et de la phosphoinositidase. Ces modifications sont responsables de la cytotoxicité du produit.

Une étude de phase II a été conduite et a démontré des résultats encourageants (réponse locale complète et 4 réponses partielles) cependant l'AMM n'a pas été demandée et les recherches sont interrompues

- La fométusine

C'est un agent alkylant injecté localement dans les nodules cutanés et sous cutanés métastatiques de mélanome chez 7 malades. L'injection est suivie d'une nécrose modérée du nodule et d'une rémission complète de la métastase traitée.

- L'immunothérapie locale

- Imiquimod (ALDARA®)

Il s'agit d'un modificateur de la réponse biologique locale. Il possède une activité antivirale et antitumorale. L'imiquimod stimule des récepteurs lymphocytaires T appelés TLR ou toll like receptors. Cette stimulation entraîne la production d'interféron alpha et gamma, d'interleukine 2 et 12 par les cellules immunitaires. Ces cytokines entraînent une stimulation de la production de cellules Th1 (t-helper)

Bien qu'il n'ait pas d'AMM l'imiquimod est utilisé sous occlusion pendant 8 à 28 semaines chez des patients et entraîne une rémission complète des lésions mais n'empêche pas l'apparition d'autres lésions cutanées à distance.

- Les cytokines

L'interféron alpha et l'interleukine 2 sont utilisés en intra lésionnel dans des métastases cutanées de mélanome.

- La radiothérapie

Plus précisément on utilise l'électronthérapie pour les métastases cutanées inopérables.

Des protocoles hypofractionnés avec de fortes doses unitaires permettent d'obtenir des réponses objectives aux prix d'effets secondaires supportables.

Effet recherché	Doses, fractions	Dose totale
A court terme	8-4-4 Gy/j, 3 jours	16 Gy
A long terme	4 à 6 Gy/j, 2 fois / semaine 8 Gy/j, jours 0-7-21	36 à 48 Gy 24 Gy

*Tableau 2 : Modalités de la radiothérapie dans les métastases cutanées du mélanomes ( d'après Delaunay M.-M.*

- L'hyperthermie

Délivrée par des méthodes de micro-ondes basse fréquence, par des ultrasons de contact, par des patchs exothermiques ou des infrarouges, l'hyperthermie utilisée seule ou plus souvent en association à la radiothérapie permet d'obtenir des résultats satisfaisant.

Les effets indésirables remarqués sont essentiellement de type douloureux dus à une trop forte chaleur, en général on utilise une température de l'ordre de 40 ou 41 °C ce qui est plutôt bien toléré.

- La cryothérapie

Technique palliative utilisée sur les petites métastases (inférieure à 2cm) (28).

## 2.4 Chimiothérapie systémique

Le mélanome est généralement peu sensible aux agents de chimiothérapie et seuls les agents alkylants ont montré une réelle activité anti-tumorale (taux de réponse de 10 à 25 %)(28).

### 2.4.1 Les produits utilisés

Les chimiothérapies traditionnelles (dacarbazine ou fotémustine), s'adressent aux stades avancés de la maladie, quand la chirurgie ne peut plus agir car des métastases de mélanome se sont développées dans un ou plusieurs organes.

- **Dacarbazine**

La dacarbazine est la molécule de référence des agents alkylants, son taux de réponse global se situe entre 14 à 25 % (28). Elle s'avère surtout efficace sur les métastases cutanées et ganglionnaires et elle est moins efficace sur les localisations secondaires viscérales.

Cette molécule présente une importante toxicité digestive (potentiel hautement émétisant et anorexigène), hématologique (anémie, leucocytopénie, thrombocytopénie), syndromes pseudo-grippaux, photosensibilisation, réactions urticariennes et une observation d'érythème pigmenté fixe (29). La dacarbazine est métabolisée en métabolite actif par les cytochromes hépatiques CYP1A1, 1A2, 2E1 mais ne semble pas présenter un profil d'interaction médicamenteuse cliniquement significatif (30).

- **Temozolomide**

Le temozolomide est une pro-drogue administrée par voie orale mais ayant le même mode d'action que la dacarbazine.

Le témozolomide administré selon un schéma intensif (150 mg/m<sup>2</sup>/j 7 jours consécutifs toutes les 2 semaines) a une efficacité similaire à la dacarbazine et survie sans progression mais présentent une toxicité supérieure et ne disposent pas d'AMM dans cette indication.

Un essai randomisé incluant 305 patients et comparant en 1ère ligne une monochimiothérapie par témozolomide administrée selon un schéma classique (200 mg/m<sup>2</sup>/j 5 jours consécutifs toutes les 4 semaines) et une monochimiothérapie par dacarbazine (250 mg/m<sup>2</sup>/j 5 jours consécutifs toutes les 3 semaines) n'a pas montré de différence significative de survie globale. Toutefois, un gain significatif de survie médiane sans progression a été rapporté dans le groupe témozolomide. La voie d'administration du témozolomide (administration par voie orale, en ambulatoire) pourrait présenter un avantage notamment lorsque l'administration intraveineuse en établissement de santé n'est pas adaptée. Le recours à une telle monothérapie peut donc être discuté dans certaines situations (31).

- **Fotémustine**

La fotémustine est une molécule appartenant à la classe des nitroso-urées. **Contrairement aux agents alkylants ceux-ci passent la barrière hémato encéphalique et peuvent avoir un effet sur les métastases cérébrales.** Il existe 3 produits à ce jour dont le CCNU, BCNU et la fotémustine qui est la plus exploitée avec des taux de réponse dans 25 % des cas de métastases cérébrales au prix d'une toxicité plaquettaire quelques fois difficile à contrôler (28).

Cette chimiothérapie est initiée en traitement d'attaque puis en entretien toutes les 3 semaines. Ses principales toxicités sont hématologiques (en particulier des thrombopénies) et digestives (moindre qu'avec dacarbazine). Il n'existe pas d'interaction médicamenteuse pertinente documentée (32).

Deux autres classes d'anticancéreux sont aussi utilisées dans le traitement du mélanome, les alcaloïdes de la pervenche, notamment avec la vindésine et la vinblastine (15 à 20 % de réponses objectives). Et enfin le cisplatine qui donne des résultats légèrement inférieurs à ceux de la dacarbazine.

## 2.4.2 Chimiorésistance

L'utilisation d'un médicament peut provoquer une chimiorésistance. Celle-ci peut être acquise ou primaire. On peut classer les résistances en fonction de leur mécanisme, ici on distinguera les chimiorésistances qui interagissent avec la différenciation cellulaire et l'apoptose à celles qui impliquent une interaction avec d'autres composés ou organites cellulaires.

- **Blocage de la différenciation cellulaire et de l'apoptose**

### Oncogène Ras

La voie Ras/MAPK est une voie de signalisation intracellulaire qui joue un rôle important dans la régulation de la prolifération, de la survie, de la différenciation et de la migration cellulaire, ainsi que de l'angiogenèse. Elle est anormalement activée dans de nombreux cancers (33). Le proto-oncogène Ras exerce un contrôle positif sur la prolifération cellulaire alors que les gènes suppresseurs exerceraient un contrôle négatif. Mais cette mutation du gène Ras est rare dans les mélanomes, il intervient donc à un degré moindre dans la chimiorésistance du mélanome (28).

### Oncogène p53

Le gène suppresseur de tumeur p53 peut être muté suite à une exposition prolongée aux ultraviolets. Cependant elles ne se sont présentes que dans environ 20 % des mélanomes, elles sont surtout présentes dans les carcinomes.

P53 est capable d'arrêter le cycle cellulaire pour emmener les cellules trop endommagées vers l'apoptose. Cependant lors d'une mutation la p53 n'assure plus ce maintien de la stabilité et l'intégrité génétique. Le génome devient moins stable et est susceptible d'accumuler des mutations diverses permettant l'émergence de clones cellulaires de malignité accrue.

Après dommages de l'ADN, induits par des agents de chimiothérapie, p53 a besoin d'effecteurs apoptotiques tels que la caspase 9 avec son cofacteur Apaf-1. Un défaut en caspase 9 ou en Apaf-1 pourrait être responsable de la chimio-insensibilité des cellules mélaniques (34), (28).

## Oncogène Bcl-2

La famille Bcl-2 est composée de gènes dont les produits régulent la mort cellulaire programmée, soit en inhibant ce processus, soit en le stimulant. Certaines protéines sont capables de bloquer le processus apoptotique. La protéine Bcl-2 est capable de bloquer la sortie du cytochrome c de la mitochondrie. Bcl-2 favorise donc la survie des cellules. Dans des conditions normales, cette protéine est active à la surface de la mitochondrie et bloque l'apoptose. La découverte de la protéine Bcl-2 a permis de classer certaines protéines pro (Bax, bad) ou anti-apoptotiques (Bcl-2, bcl-X1) en fonction de leur ressemblance structurale. On observe que ces protéines sont capables de former des hétérodimères, ainsi la survie ou la mort de la cellule dépend de la présence de ces hétérodimères sur la mitochondrie. La résistance à l'apoptose chimio-induite est en partie liée à la surexpression dans ces tumeurs de l'anti-oncogène Bcl-2 (35).

- **interactions avec différents composés ou organites cellulaires**

## Mécanisme impliquant les enzymes de réparation

Les agents alkylants sont utilisés en première intention au stade métastatique. On parle d'agents alkylants monofonctionnels (dacarbazine, témozolomide) ou bifonctionnels (nitroso-urées : fotémustine) selon qu'ils agissent sur 1 ou 2 atomes. Ces agents alkylants forment des liaisons covalentes avec les acides nucléiques et permettent ainsi la fixation de groupements alkyls sur les bases de l'ADN. Ils conduisent à la formation d'adduits sur l'ADN, ou à la formation de pont inter ou intra brins. L'effet recherché est la mort des cellules tumorales (exemple en cas de pont inter brins, les deux brins ne peuvent pas se détacher ce qui engendre le processus d'apoptose pour la cellule). Quelques études ont montré l'implication d'une enzyme de réparation dans les phénomènes de chimiorésistance. La MGMT (O6-méthylguanine-DNA méthyltransférase) possède une capacité élevée à réparer les adduits qui pouvait être responsable de la non réponse des cellules au traitement par une nitroso-urée. Elle contribue à protéger les cellules des effets mutagènes, cancérogènes et cytotoxiques causées par les agents alkylants. Son niveau d'expression est très variable selon le type de tumeur mais aussi parmi les tumeurs de types histologiques semblables.

L'expression génétique de la MGMT est significativement augmentée chez les patients porteurs de mélanome métastatique traités par agents alkylants pour lesquels on n'observe pas de réponse thérapeutique (28). La chimiothérapie n'est pas assez efficace pour traiter le mélanome métastatique et est utilisée en dernier recours.

## 3 Immunothérapie

### 3.1 Introduction

Normalement, les cellules cancéreuses sont détruites par les cellules de notre système immunitaire. Mais certaines cellules tumorales parviennent à se cacher, en effet les lymphocytes expriment à leur surface des protéines, par exemple PD-1 et CTLA-4. Cette présence rend les cellules tumorales invisibles vis à vis des lymphocytes normalement chargés de les détruire. Ces cellules continuent de se développer de façon anarchique et le cancer peut progresser.

L'immunothérapie permet d'inverser le déséquilibre entre la réponse immune et le développement tumoral. Une des stratégies consiste à agir sur les mécanismes d'activation ou d'inhibition des réponses immunitaires en ciblant les molécules immunomodulatrices. Cette approche thérapeutique a montré son efficacité dans le mélanome métastatique avec l'ipilimumab, anticorps anti-CTLA4 et plus récemment avec les anti-PD-1 dans le mélanome, mais également dans de multiples autres types tumoraux. Cette nouvelle classe thérapeutique est en plein essor, notamment du fait de l'élargissement de ses applications à différentes localisations tumorales mais aussi par la diversité des cibles potentielles. Les thérapies ciblant les voies de modulation inhibitrice du système immunitaire ayant pour cibles principalement les membres de la famille B7 (CTLA4, PD-1, PD-L1/2...) sont les plus avancées en termes de développement, mais la voie qui consiste à stimuler les molécules activatrices de la famille des récepteurs au TNF (OX40, CD40, GITR, CD137...) semble prometteuse (36).

Malheureusement il n'existe pas de tests à l'heure actuelle pour savoir si les patients sont répondeurs ou non à ce type de traitement. L'identification du phénotype de la tumeur et de ses biomarqueurs pour indiquer si un patient va répondre à un traitement donné est le centre majeur de recherche actuelle (37).

Cependant, l'introduction de ces traitements ciblés nous confronte à une explosion des coûts. Le financement des médicaments déjà utilisés en clinique est un problème majeur et il faut s'attendre à ce que de nombreux autres médicaments montrent une certaine efficacité dans le traitement du cancer. Malheureusement, au moins actuellement, il n'y a pas une amélioration du taux de guérison avec la grande majorité de ces médicaments. Le plus souvent, il s'agit d'un temps de contrôle plus long de la maladie ou d'une modeste prolongation de la survie globale. Habituellement, ce bénéfice ne dépasse pas quelques mois (38).

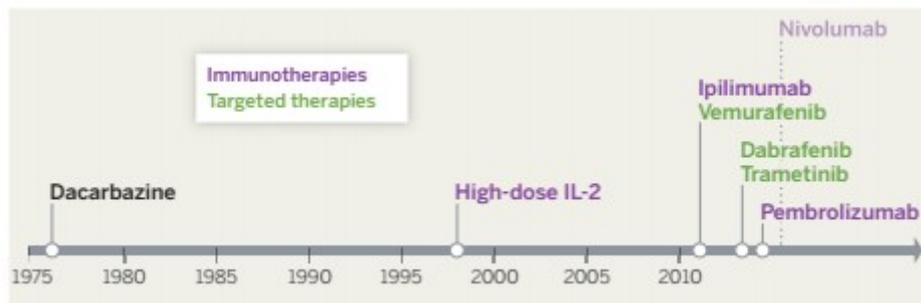


Illustration 12 : Chronologie des molécules approuvées par la FDA pour le mélanome métastatique (132)

Immunothérapie : les anticorps monoclonaux (suffixe –ab), administrés par voie intraveineuse, caractérisés par leur capacité à bloquer les propriétés fonctionnelles d’un ligand et/ou de son récepteur.

Thérapies ciblées : les petites molécules (suffixe –ib), administrées par voie orale, qui agissent en occupant le site de liaison à l’ATP de la tyrosine kinase, privant cette enzyme de sa source de phosphate et empêchant la phosphorylation et l’activation de la voie de signalisation en amont (38).

### 3.2 Interféron : IFN $\alpha$ -2a

L'interféron alpha est utilisé en thérapeutique pour ses propriétés antivirales et antitumorales. En plus de ses propriétés thérapeutiques, l'interféron alpha est responsable de multiples effets secondaires, comprenant, entre autre, une auto-immunité : induction ou élévation d'auto-anticorps (AAN, anticorps anti-thyroïde, ) sans manifestation clinique le plus souvent.

### 3.2.1 Mode d'action

Les interférons activent une 2'5'oligoadenylate synthétase qui active une endonucléase latente capable de dégrader l'ARN viral.

les IFN de type I et surtout l'IFN- $\alpha$  disposent de propriétés anti-tumorales soit directes : avec une induction d'apoptose dans des lignées tumorales ; soit indirecte via son rôle immuno-modulateur. De ce fait, cette cytokine peut être proposée comme thérapeutique adjuvante dans certains cancers chez l'homme (cancer du rein, mélanome, leucémie myéloïde chronique, leucémies à tricholeucocytes....)

### 3.2.2 Traitement par interféron $\alpha$ -2a : ROFERON®

Dans le cas du mélanome de stade II (voire stade IIIa), l'exérèse est suivie d'une immuno-chimiothérapie anticancéreuse et dure le plus souvent plus d'un an. A la suite d'une prescription hospitalière, le médecin traitant peut être amené à renouveler une prescription d'interféron alpha. Elle peut être administrée par injection sous la peau ou intraveineuse.

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

- si les ganglions ne sont pas envahis, l'interféron alpha peut être proposé à faible dose (3 MUI - Millions d'Unités Internationales) à raison de 3 injections sous cutanées 3 fois par semaine pendant 18 mois ;
- si les ganglions sont envahis, l'interféron alpha peut être proposé à forte dose (20MUI/m<sup>2</sup> de peau/jour) en perfusion intraveineuse 5 jours sur 7 pendant 1 mois suivi d'une dose un peu plus faible (10MUI/m<sup>2</sup>) 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 (39).**

Il faut noter que l'interféron alpha n'est pas adapté pour un traitement à long terme (maximum 1 an), mais d'autres formes d'interféron, comme le peg-interféron alpha, sont plus appropriées (jusqu'à 5 ans). Des hautes doses d'interféron alpha ou de peg-interféron alpha peuvent retarder le moment où le cancer réapparaît.

### 3.2.3 Effets indésirables

L'utilisation de l'interféron alpha-2a (pégylé ou non) est la référence depuis les années 1990 malgré les effets indésirables auquel il expose. Ceux-ci sont nombreux et importants : asthénie, syndrome pseudo-grippal, dépression et toxicité hématologique principalement. Le syndrome pseudo-grippal apparaît dans les 12 heures après la fin de l'injection sous-cutanée d'interféron, accompagné de nausées, vomissements, maux de tête, myalgies, frissons voire fièvre. Une prémédication par paracétamol peut être prescrite. Si la tolérance ne s'améliore pas d'elle-même au fil des injections et qu'une fièvre survient ( $>39^{\circ}\text{C}$  ou persistante), des investigations supplémentaires sont nécessaires (30).

Les modifications du comportement et états dépressifs apparaissent de façon plus tardive, quelques semaines voire quelques mois après l'initiation du traitement. Ils ne nécessitent pas toujours de traitements pharmacologiques mais la paroxétine a montré un bénéfice dans cette indication (40).

La toxicité hématologique du traitement est importante et touche toutes les lignées. Ces différents effets indésirables contribuent à accentuer la fatigue générale inhérente au traitement par interféron, qui est ressentie par plus de 90% des patients, et peut aller jusqu'à une asthénie invalidante altérant la qualité de vie.

Des troubles glycémiques et endocriniens ont également été décrits. Ils surviennent 3 à 12 mois après le début du traitement, et peuvent se manifester par une dysthyroïdie qui doit être traitée. De manière plus générale, le traitement par interféron peut réactiver des pathologies auto-immunes sous-jacentes, en lien avec son mécanisme immunologique (30).

### 3.2.4 Perspectives

Une fois que la maladie est métastatique, quel est le rôle des interférons? Des études ont tenté de répondre à cette question, et les résultats obtenus furent plutôt décevants. Le taux de réponse globale était de 22 %, mais moins de 4 % constituaient des réponses complètes.

De plus, les réponses étaient principalement observées chez les patients présentant une faible atteinte tumorale, confinée au tissu cutané et aux tissus mous. Par ailleurs, les toxicités importantes associées à cette thérapie, telles que la fièvre, les frissons, les céphalées, la fatigue, les

myalgies, la dépression et bien d'autres, ne sont pas à négliger.

Ainsi, compte tenu du faible taux de réponse et du profil d'innocuité, les experts considèrent qu'il **serait inapproprié d'utiliser l'interféron alfa-2b en monothérapie pour traiter le mélanome métastatique.**

Cette conclusion ouvre la porte à une autre modalité de traitement : la biochimiothérapie. Ce terme fait référence à la combinaison d'agents cytotoxiques avec l'interféron alfa-2b et/ou l'interleukine-2.

Une méta-analyse regroupant 18 études conduites auprès de 2 621 patients démontre une nette amélioration du taux de réponse globale (rapport de cotes [RC]:0,59; intervalle de confiance à 95 % aucun gain de survie globale (41).

En conclusion l'interféron alfa-2a n'est plus un traitement de choix en première ligne dans la majorité de ses indications en raison de l'arrivée sur le marché de nouveaux médicaments. Cependant, il reste considéré comme une option pour des populations ciblées selon des recommandations internationales.

### 3.3 Interleukine : IL-2 PROLEUKIN

L'aldesleukine exerce un effet régulateur sur la réponse immunitaire. Son activité biologique est celle de l'IL-2 humaine.

PROLEUKIN ne dispose pas d'AMM dans le mélanome mais dans le traitement du cancer du rein.

Cependant l'interleukine 2 a démontré au cours de plusieurs études une diminution voire une rémission de mélanomes **chez le chien** via l'introduction de cellules xénogéniques produisant de l'interleukine-2 (42).

Le premier traitement d'immunothérapie étudié a été l'IL-2 à haute dose. Dans une méta-analyse de huit études avec ce traitement, on observe un taux de réponse globale de 16%, avec 6% de réponse complète et durable. Cependant, ce traitement était grevé d'une morbidité importante, le rendant difficilement utilisable en pratique clinique (43), (44).

### 3.4 Anti CTLA-4

Le ligand CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) présent sur les lymphocytes T est un régulateur négatif de l'activation de ceux-ci lorsqu'il se fixe au récepteur B7 des cellules dendritiques dans les ganglions. Il a été démontré que l'inhibition de CTLA-4 permet de lever cette régulation négative, d'abaisser le seuil de tolérance du système immunitaire vis-à-vis des cellules tumorales et donc d'augmenter indirectement le caractère immunogène de nombreuses tumeurs (45).

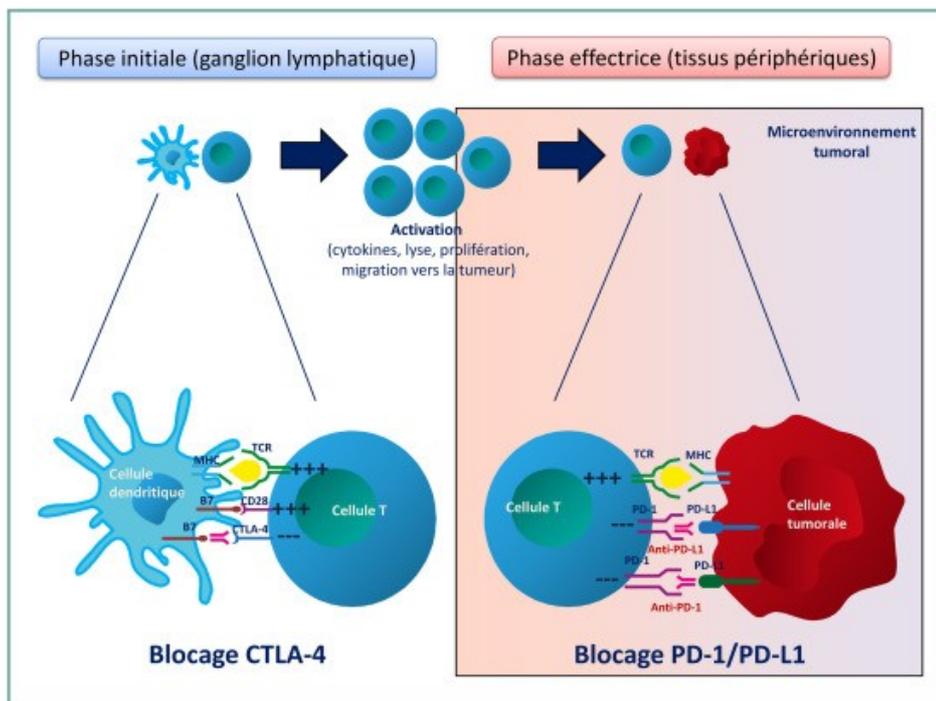


Illustration 13 : Représentation schématique du mécanisme d'action des immunothérapies dirigées contre CTLA-4, PD-1 et PD-L1 (30)

#### 3.4.1 Immunothérapie anti CTLA-4 : ipilimumab YERVOY

L'immunothérapie par anti-CTLA4 ou l'ipilimumab (YERVOY) se présente sous la forme d'un anticorps monoclonal dirigé contre le ligand CTLA-4. Il a obtenu son AMM aux États-Unis puis en Europe, en première et seconde ligne en monothérapie (il est à noter qu'en France son agrément aux collectivités était restreint aux patients ne présentant pas la mutation B-Raf).

Le YERVOY commercialisé par BRISTOL-MYERS SQUIBB n'est pas disponible en ville. Ce médicament nécessite des précautions particulières du fait de plusieurs décès suite à l'administration. (Cf plus bas dans le manuscrit )

Il est administré sous forme de 4 injections par voie parentérale espacées de 3 semaines. Les différentes études ont montré un profil d'activité anti-tumorale retardé, signature de l'immunothérapie (30).

**Ce traitement n'est efficace que chez 20 % des patients environ, avec des réponses de longue durée, les rechutes sont plus tardives et moins fréquentes qu'avec les thérapies ciblées (46).**

Lors d'une étude de cohorte de 26 patients, 19 ont reçu une cure complète de quatre injections d'ipilimumab. Sept patients ont dû interrompre précocement le traitement : quatre pour progression majeure (dont trois **décès**), deux pour **événements indésirables majeurs** et un patient a été perdu de vue. Les événements indésirables ayant conduit à un arrêt précoce du traitement étaient dus à une altération de l'état général pour l'un, et à des diarrhées profuses pour le second. Celles-ci ont été responsables d'une déshydratation extracellulaire ayant entraîné une insuffisance rénale par hypoperfusion rénale (47).

Les effets secondaires, auto-immuns, peuvent être lourds à supporter mais ils sont à présents bien connus et le plus souvent dépistés précocement et peuvent être contrôlés par un traitement immuno-suppresseur, comme les corticoïdes mais cette thérapeutique reste risquée.

### 3.4.2 Effets indésirables du YERVOY

- **Cutané**

L'effet le plus fréquent est l'atteinte cutanée, apparaissant durant le premier mois de traitement. Elle est marquée par un prurit (25% des patients) et des éruptions maculo-papuleuses. Ces manifestations sont en général peu graves et une prise en charge par antihistaminiques et dermocorticoïdes apparaît suffisante (48).

- **Digestif**

Au niveau digestif, l'ipilimumab provoque dans 30% des cas des diarrhées (après environ 4 à 6 semaines de traitement) qui peuvent être graves avec des colites et perforations digestives potentiellement fatales.

Au-delà des centres spécialisés, il est ainsi important pour les médecins et les autres professionnels de santé en ambulatoire d'identifier les patients traités par immunothérapie, puisque la prise en charge de ces diarrhées est spécifique. Elle repose en première intention sur :

- une corticothérapie (par voie orale ou parentérale) à haute dose
- puis en cas d'échec : l'infliximab (REMICADE<sup>®</sup>), *anti-tumor necrosis factor alpha* (TNF  $\alpha$ ).

Les traitements anti-diarrhéiques classiques (ex.: lopéramide) doivent être utilisés avec **prudence** car ils sont susceptibles de masquer une atteinte auto-immune de la paroi intestinale (30).

- **Hépatique**

Les hépatites auto-immunes et atteintes endocriniennes apparaissent généralement après la 6<sup>e</sup> semaine de traitement, chez moins de 10% des patients. Les atteintes hépatiques peuvent être prises en charge par corticothérapie ou mycophénolate mofétil (CELLCEPT<sup>®</sup>) (49).

- **Divers**

Les hypophysites sont de diagnostic difficile car la symptomatologie (asthénie, anorexie, céphalées et hypotension notamment) est commune aux patients traités en oncologie. Leur prise en charge repose sur une corticothérapie et/ou des traitements hormonaux substitutifs au long terme.

### 3.5 Anti PD-1

L'inhibition de PD-1 ou PD-L1 entraîne un effet anti-tumoral similaire. Il en découle le développement d'anticorps monoclonaux capables de bloquer CTLA-4 au niveau ganglionnaire et PD-1/PD-L1 plus en périphérie.

L'immunothérapie par anticorps antiPD-1 (pembrolizumab ou *Keytruda*, nivolumab ou *Opdivo*) a une **efficacité chez un plus grand nombre de patients (33 à 43% de réponses) et entraînent, plus souvent que l'ipilimumab, des rémissions prolongées : 70 % de survivants à un an et 50% à 2 ans (46).**

### 3.5.1 Anticorps anti PD-1: pembrolizumab KEYTRUDA®

- **Présentation**

KEYTRUDA 50 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV est un nouveau traitement d'immunothérapie indiqué chez les patients atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).

Son principe actif, le pembrolizumab, est un nouvel anticorps monoclonal anti PD-1 (*programmed cell death-1*) qui potentialise les réponses des cellules T, y compris les réponses anti-tumorales.

- **Indication et utilisation**

Le pembrolizumab a été disponible en France sous autorisation temporaire d'utilisation ATU de cohorte **jusqu'en septembre 2015**, dans une indication moins large que celle de l'autorisation de mise sur le marché, à savoir le traitement des patients adultes ( $\geq 18$  ans) atteints d'un mélanome non résecable (stade III) ou métastatique (stade IV) :

- ne présentant pas de mutation BRAFV600 dès la première ligne de traitement
- présentant une mutation BRAFV600 ayant échappée à un inhibiteur BRAF ou présentant une contre-indication aux alternatives thérapeutiques.

A ce jour et jusqu'à fixation de son prix (demande d'agrément aux collectivités à l'étude), KEYTRUDA est pris en charge par les collectivités dans les indications de l'ATU, selon les conditions définies par la sécurité sociale.

KEYTRUDA est un médicament réservé à l'usage hospitalier. Sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

La commercialisation de KEYTRUDA s'accompagne d'un plan de gestion des risques qui prévoit de remettre à chaque patient une carte de signalement (50).

- **posologies**

La dose recommandée de KEYTRUDA est de 2 mg/kg, administrée par voie intraveineuse sur une durée de 30 minutes toutes les 3 semaines.

Le traitement est poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Des réponses atypiques (c'est-à-dire une augmentation initiale et transitoire de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles lésions de petite taille durant les premiers mois, suivies d'une régression de la tumeur) ont été observées.

Chez les patients cliniquement stables présentant une progression initiale de la maladie, il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à ce que la progression soit confirmée.

Une contraception efficace doit être mise en place pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après la dernière administration (50).

- **Effets indésirables**

La survenue d'effets indésirables d'origine immunologique peut modifier ou compromettre la poursuite d'un traitement par KEYTRUDA. A ce titre, une surveillance particulière doit être mise en place et les patients doivent être informés sur ces risques.

La majorité des effets indésirables sous pembrolizumab sont de grade 1 et 2, les plus fréquents étant la fatigue (33%), le prurit (25%), le rash (25%), la diarrhée (15%), l'arthralgie (13%) et la nausée (12%).

Cependant, des effets indésirables plus sévères peuvent survenir, notamment les effets indésirables d'origine immunologique, tels que :

- pneumopathie inflammatoire
- colite
- hépatite : la surveillance repose sur une évaluation hépatique à l'initiation du traitement, puis régulièrement pendant le traitement et en fonction de l'évaluation clinique

- néphrite : surveillance de la créatinine est nécessaire
- endocrinopathies : hypophysite, diabète de type 1, acidocétose diabétique, hypothyroïdie et hyperthyroïdie. Un traitement hormonal substitutif à long terme peut être nécessaire.

Ces effets indésirables sont majoritairement réversibles.

Leur prise en charge peut nécessiter une interruption temporaire ou définitive du traitement par pembrolizumab, l'administration de corticostéroïdes et/ou des soins de support.

### 3.5.2 Anticorps anti PD-1: nivolumab OPDIVO®

- **Présentation**

OPDIVO 10 mg/mL solution à diluer pour perfusion fabriqué par BRISTOL-MYERS SQUIBB est un nouvel antinéoplasique indiqué en monothérapie dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique).

Son principe actif, le nivolumab, est un nouvel anticorps monoclonal humain de type immunoglobine G4 (IgG4) qui potentialise les réponses des cellules T, incluant les réponses anti-tumorales.

- **Indications et utilisation**

Avant d'obtenir son autorisation de mise sur le marché en juin 2015, OPDIVO bénéficiait d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte depuis janvier 2015.

**OPDIVO a permis d'améliorer la survie globale et le taux de réponse objective dans deux études de phase III *versus* comparateurs actif**, conduites chez des patients adultes atteints mélanome avancé, naïfs de traitement et pré-traités respectivement.

Les patients sous OPDIVO doivent être surveillés continuellement pendant le traitement et durant au moins 5 mois après la dernière dose.

Réservé à l'usage hospitalier, OPDIVO doit être prescrit par des spécialistes en oncologie ou des médecins compétents en cancérologie.

Le prix de ce médicament n'a pas encore été décidé par les Autorité de santé compétentes (51).

- **Posologie**

Le traitement par OPDIVO doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.

La dose de nivolumab prescrite au patient est donnée en mg/kg, sachant que la dose recommandée est de 3 mg/kg, **administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes toutes les 2 semaines**. Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées.

Les patients doivent être continuellement surveillés pendant le traitement et au moins jusqu'à 5 mois après la dernière dose.

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

- **Effets indésirables**

En termes de tolérance, le nivolumab est associé à des effets indésirables d'origine immunologique : leur survenue doit faire envisager la modification du traitement. On peut observer des pneumopathies inflammatoires ou interstitielles, des diarrhées ou colites, des hépatites, des néphrites ou des dysfonctions rénales, des endocrinopathies et des rashes.

On note également des effets indésirables de type asthénie, le prurit, les nausées, la diarrhée et les éruptions.

Effets indésirables par molécules	YERVOY Ipilimumab	KEYTRUDA pembrolizumab	OPDIVO nivolumab
<b>Gastro intestinaux</b>			
constipation	++	++	++
Nausées/vomissements	+++	12 % +++	13 % +++
Douleurs abdominales	++	++	++
Diarrhées	30 % +++	15 % +++	13 % +++
<b>Manifestations cutanées</b>			
Rash	25 %	25 %	19 %
Prurit	25 %	25 %	14 %
<b>Manifestations hépatiques</b>			
	10 %	+	+
<b>Manifestations hormonales</b>			
Hypothyroïdie	++	++	++
hypertyroïdie	+	++	++
<b>Autres</b>			
Fatigue	+++	33 %	34 %
Perte d'appétit	+++	++	10 %
Arthralgie / myalgie	++	13 % +++	++
Augmentation des transaminases	++		+++
Infection voies aériennes supérieures		+	++
Hypertension		rare	++

Tableau 3 : Comparatif des effets indésirables de ces trois molécules : ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab lors de traitement par immunothérapie +++ = Très fréquent ; ++ = fréquent ; + = peu fréquent (52), (53), (54)

- **Études**

La tolérance et l'efficacité d'OPDIVO 3 mg/kg dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) ont été étudiées dans 2 essais de phase 3 randomisés :

- l'un en double aveugle *versus dacarbazine* [étude CA209066], conduite chez 418 patients adultes ( $\geq 18$  ans) avec un mélanome de stade III (non résecable) ou IV (métastatique) BRAF non muté confirmé, naïfs de traitement, avec un statut de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1 ;
- l'autre en ouvert *versus* chimiothérapie au choix de l'investigateur (soit dacarbazine, soit carboplatine\_ et paclitaxel) [étude CA209037], conduite auprès de 405 patients adultes ayant progressé sous ou après traitement par ipilimumab et, dans le cas de mutation BRAF V600 positif, ayant également progressé sous ou après traitement par inhibiteur de BRAF.

Les résultats de ces études ont montré respectivement :

- qu'OPDIVO augmentait de manière significative la survie globale (critère principal d'évaluation de l'efficacité) des patients naïfs de traitement par rapport à la dacarbazine (RR : 0,42 ; IC 99,79 % : [0,25-0,73] ;  $p < 0,0001$ ) : après 12 mois, le taux de survie des patients traités par OPDIVO était de 73% contre 42 % dans le groupe dacarbazine ;
- qu'OPDIVO améliorait le taux de réponse objective confirmée (co-critère principal de mesure d'efficacité) *versus* chimiothérapie (31,7 % *versus* 10,6 % respectivement) chez les patients prétraités.

Dans cette 2<sup>e</sup> étude, l'autre co-critère principal de mesure d'efficacité était la comparaison de la survie globale du nivolumab à celle de la chimiothérapie : ces données n'étaient pas matures au moment de l'analyse de la survie sans progression. Il n'y a pas eu de différence significative entre le nivolumab et la chimiothérapie lors de l'analyse préliminaire de la survie globale.

Il est important de noter que les anti-PD1 possèdent une toxicité inférieure aux anti-CTLA-4, avec des effets secondaires moins pénibles et moins graves qu'avec l'ipilimumab, permettant le plus souvent un confort de vie plus agréable. Les effets indésirables des anti-CTLA-4 conduisent souvent à l'arrêt du traitement.

### 3.6 Association

Il semble, aujourd'hui, que l'induction d'une réponse immune anti-tumorale optimale nécessite, d'une part, une **activation spécifique** (reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes spécifiques) et, d'autre part, une **co-stimulation** reposant sur l'interaction CD28-B7 ou sur une sécrétion de cytokines adéquates par des lymphocytes T auxiliaires. Ceci permettrait le recrutement et l'activation de monocytes/macrophages, de cellules dendritiques, de cellules NK et de lymphocytes B favorisant l'amplification de la réponse immune et le maintien d'une réponse mémoire (55).

**Les associations d'immunothérapie sont testées exclusivement dans le cadre d'essais thérapeutiques.**

Lors du dernier congrès mondial de cancérologie ASCO, ont été présentés les excellents résultats de **l'association anti-CTLA4 (ipilimumab) et anti-PD1 (nivolumab) : 52 à 61% réponses mais une toxicité majorée (37).**

Des essais thérapeutiques visent aussi à évaluer l'intérêt de ces mêmes traitements, immunothérapie ou thérapie ciblée, en prévention d'une rechute après traitement chirurgical de métastases ganglionnaires de mélanome.

Récemment publié dans la revue *New England Journal of Medicine*, une étude démontre pour la première fois la supériorité d'un anticorps monoclonal sur un autre. Avantage donc au Keytruda (pembrolizumab, laboratoire Merck), comparé au Yervoy (ipilimumab, laboratoire BMS) qui constitue aujourd'hui le traitement de référence. Ces deux molécules agissent par des voies différentes en boostant le système immunitaire pour le mobiliser plus efficacement contre les cellules cancéreuses. C'est le principe dit de l'immunothérapie, une approche qui s'impose depuis plusieurs années en cancérologie.

Cet essai international de phase 3, randomisé, a regroupé plus de 800 patients dans 16 pays répartis de manière aléatoire en différents sous-groupes. Après six mois, les résultats sont sans appel : le taux de survie sans progression de la maladie était de 45 % dans le groupe Keytruda contre 26 % dans le groupe Yervoy. Après un an, l'avantage était conservé avec un taux de survie globale de 70 % dans le premier groupe Keytruda contre 58 % dans le second. Outre son efficacité, le Keytruda a montré qu'il était mieux supporté par les patients, avec des effets secondaires moins sévères.

Tous les progrès accomplis et à venir dans le domaine de l'immunologie des cancers laissent présager que l'immunothérapie prendra une place croissante dans les thérapeutiques du cancer. Bien que les approches utilisées soient efficaces en termes d'induction d'une réponse immune chez les patients, la proportion de patients développant une réponse clinique objective reste insignifiante (56).

## 4 Thérapies ciblées : Les inhibiteurs de la voie MAPK

Depuis une dizaine d'années, des progrès majeurs dans la compréhension de la biologie cellulaire cancéreuse ont permis la mise au point de nouveaux traitements, qui agissent sur les anomalies moléculaires impliquées dans le processus de formation et de progression d'un cancer.

Dans les cellules normales constituant nos différents organes, des récepteurs situés à leur surface peuvent être activés, entraînant une cascade de réactions à l'intérieur de la cellule, conduisant à la multiplication ou la mort de la cellule. Dans les cellules cancéreuses, des anomalies moléculaires des gènes, responsables de cette cascade de signaux intra-cellulaires, aboutissent à une multiplication anarchique des cellules.

Après identification de la mutation génétique responsable de cette prolifération des cellules cancéreuses, on peut l'inhiber par une thérapie dite ciblée. C'est donc un traitement qui bloque cette mutation génétique activatrice et ainsi la prolifération des cellules cancéreuses. Il en existe actuellement pour le traitement de cancers du poumon, sein, colon, rein... mais aussi du mélanome métastatique.

### 4.1 La voie de signalisation des MAPK

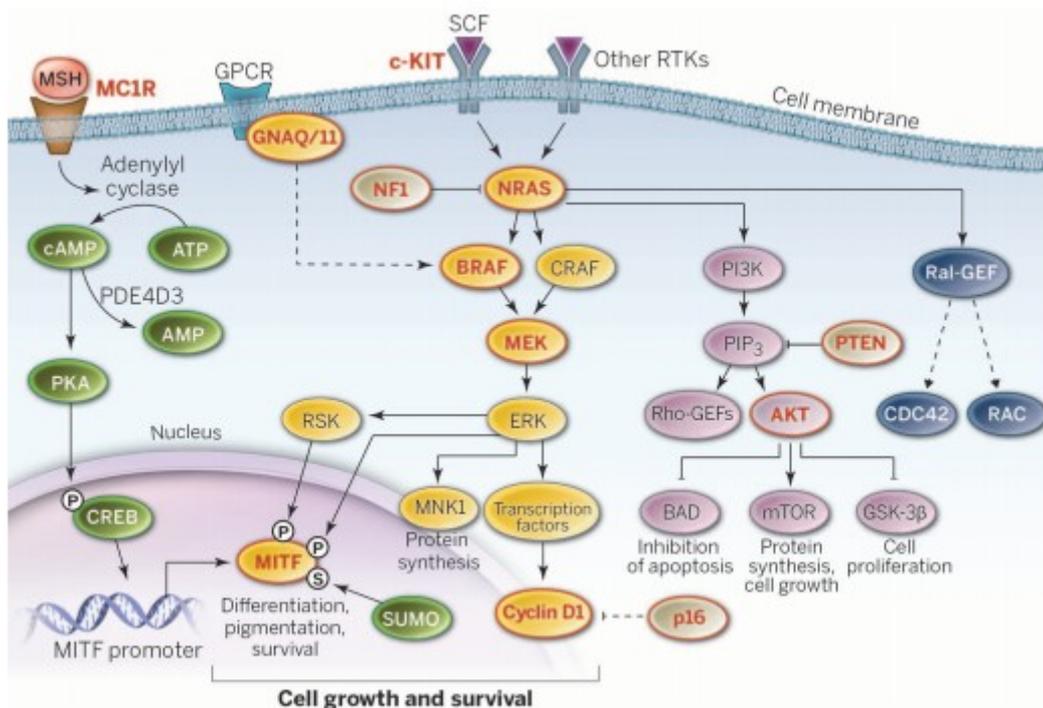


Illustration 14 : Les voies de signalisation impliquées dans le mélanome (132)

La voie RAF/MEK/ERK est une des principales voies de signalisation d'aval de Ras. Elle est présente dans toutes les cellules eucaryotes. Dans le mélanocyte normal, l'initiation de la cascade de signalisation B-Raf se fait par un facteur de croissance qui se lie à la partie extracellulaire d'un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase.

L'activation d'un isoforme de Ras ( H, K N-Ras) entraîne la phosphorylation de Raf et donc son activation. Les isoformes A, C, et B-Raf sont des sérine-thréonine kinases, qui s'associent en homo- ou hétérodimères pour permettre la transduction du signal. La protéine Raf ainsi activée va à son tour phosphoryler en cascade MEK via un résidu sérine, puis MEK active à son tour ERK par phosphorylation de résidus thréonine et tyrosine. Les protéines ERK passent dans le noyau cellulaire où elles activent des facteurs transcriptionnels tels que ELK1, C-MYC et C-JUN.

Cette voie de signalisation régule des processus cellulaires importants, dont la mise en jeu de facteurs de transcription capables d'activer la transcription de gènes impliqués dans la croissance, la prolifération et la survie mais aussi dans la migration cellulaire et l'angiogenèse (57), (58).

#### 4.1.1 Les récepteurs tyrosine kinase

Les récepteurs à activité tyrosine kinase peuvent être divisés en deux groupes : les récepteurs tyrosine kinase et les récepteurs couplés à une tyrosine kinase. Ces derniers sont dépourvus d'activité enzymatique. Ainsi, la fixation de leur ligand favorise la dimérisation (ou trimérisation) du récepteur, permettant le recrutement et l'activation de tyrosine kinase cytosolique.

Les récepteurs tyrosine kinase sont composés de trois domaines : une région extracellulaire correspondant au domaine de liaison du ligand, une courte séquence trans membranaire et une région intracellulaire qui possède le domaine à activité tyrosine kinase.

Les tyrosine kinases sont des protéines qui amplifient et contrôlent les nombreux signaux intracellulaires en favorisant des phosphorylations sélectives des résidus tyrosine sur d'autres protéines, voire sur elles-mêmes. Suite à leur activation, les kinases lient l'adénosine triphosphate (ATP) et le groupement phosphate terminal de l'ATP est transféré sur le substrat pour permettre sa phosphorylation.

Les inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK) sont des molécules de petite taille qui ont la capacité de diffuser à travers la membrane plasmique des cellules et d'interagir la majorité du temps au niveau du site de fixation de l'ATP. Ces molécules assurent un blocage compétitif du site kinase ATP-dépendant qui empêche la phosphorylation de protéines cibles en aval du récepteur (59).

En agissant par compétition avec l'ATP au niveau de son site de fixation au *Vascular endothelial growth factor* (VEGF), les ITK des récepteurs au VEGF (VEGFR), anti-angiogéniques, empêchent la phosphorylation des tyrosines kinases bloquant ainsi la transduction du signal. Ces inhibiteurs agissent préférentiellement sur le micro environnement tumoral et notamment sur les cellules endothéliales constituant les néovaisseaux, mais ils exercent des effets inhibiteurs sur la prolifération cellulaire tumorale par des mécanismes indirects. Ces molécules inhibitrices de l'activité tyrosine kinase présentent l'avantage d'être multi cibles, à savoir qu'elles sont capables d'inhiber différentes kinases, autres que celles portées par les VEGFR. Ceci explique les nombreuses indications des molécules de ce groupe mais également l'apparition possible d'effets indésirables importants (59).

#### 4.1.2 Ras

Les protéines de la sous-famille Ras sont sûrement parmi les protéines les plus étudiées en biologie cellulaire depuis la découverte en 1982 de leur implication dans les cancers.

Ce sont des protéines G monomériques fonctionnant comme des interrupteurs moléculaires. Elles alternent entre un état actif lié au GTP et un état inactif lié au GDP. Ce cycle est régulé par l'intervention de GTPase-Activating Proteins (GAP) et de Guanine nucléotide Exchange Factors (GEF). Les GEFs stimulent la libération du GDP et favorisent ainsi l'échange du GDP contre un GTP induisant l'activation de la protéine G. Les GAPs en stimulant l'hydrolyse du GTP lié en GDP favorisent le retour à l'état inactif de la GTPase.

### 4.1.3 Raf

Il existe 3 isoformes pour la protéine Raf : A-Raf, B-Raf, C-Raf. Ce sont des sérine/thréonine kinases faisant partie des MAPKKKs.

Les protéines Raf sont constituées de 3 régions conservées CR1, 2 et 3. Alors que CR3 est porteuse de l'activité kinase, les régions CR1 et CR2 sont impliquées dans la régulation de cette dernière via une interaction intramoléculaire. En effet, à l'état inactif les régions CR1 et CR2 masquent la région CR3 prévenant toute accessibilité au substrat. (cf illustration 15 à la page suivante)

Au niveau tri-dimensionnel, les protéines Raf sont constituées de 2 lobes à l'interface desquels se trouve le site catalytique. La position relative des 2 lobes détermine l'état actif/ouvert ou inactif/fermé de la kinase. L'activité des protéines Raf est modulée par de nombreuses phosphorylations dont elles sont le siège.

Parmi les différences entre les 3 homologues, il est à noter que C-Raf possède des substrats additionnels de MEK1/2. En effet, C-Raf est également capable de phosphoryler NF- $\kappa$ B, la protéine Rb et DAB et peut moduler par liaison directe l'activité de ASK, MST-2, Bcl-2, NF- $\kappa$ B et ROCK2. On retrouvera cet isoforme C-Raf dans les phénomènes de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase, en particulier étudié sur le vémurafénib.

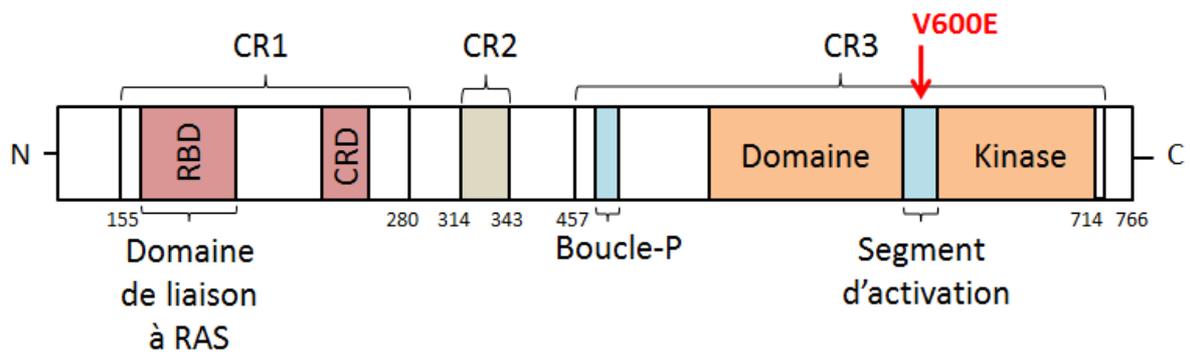
#### Gène BRAF

Une forte association entre des mutations du gène B-Raf et le mélanome a été rapportée en 2002 par Davies et ses collaborateurs.

Les gènes N-Ras et B-Raf, impliqués dans la voie de signalisation des MAP-kinases, sont fréquemment mutés aux cours des stades locaux et métastatiques du mélanome. Les mutations de N-RAS sont présentes dans 5 % à 20 % des mélanomes. Quant aux mutations du gène B-Raf, la plus commune est la mutation substitutive V600E, présente dans près de 66 % des cas de mélanome (58).

Environ 30 mutations de B-Raf ont été identifiées mais la plus fréquente, représentant 90 % des cas, implique une transversion T→A en position 1799 du gène aboutissant au niveau protéique à la substitution d'une valine par un acide glutamique en position 600 (60).

Elle a pour conséquence l'activation permanente et non régulée de la voie des MAPK précédemment décrite, sans qu'aucun signal activateur extrinsèque ne soit nécessaire en amont.



*Illustration 15 : Représentation des 3 domaines structuraux de BRAF. La position de la mutation oncogène V600E est indiquée par une flèche rouge. CR : Conserved region, RBD : RAS binding domain, CRD : Cystein rich domain (83)(135)*

Bien que chaque isoforme joue un rôle dans cette voie de signalisation, B-Raf est le principal activateur de MEK, la kinase située juste en aval des protéines Raf dans la voie des MAPK. B-Raf a un rôle majeur de transduction du signal au sein de la voie des MAPK. Dans une cellule normale, la voie des MAPK transforme les divers stimuli extracellulaires tels que ceux transmis par les récepteurs couplés aux protéines G, les récepteurs de facteurs de croissance, les intégrines ou les récepteurs de cytokines en réponses intracellulaires.

Associées à un mélanome, les mutations du gène B-Raf sont plus fréquentes chez les sujets jeunes, lorsque le mélanome survient sur des zones d'exposition au soleil intense et intermittente (dos, jambes). Ces mutations sont rares, en revanche, sur les zones exposées de manière chronique aux radiations solaires (visage, extrémités des membres), et absentes au cours des mélanomes oculaire et desmoplastique.

#### 4.1.4 MEK

Dans la voie des MAPK, les protéines MEK1 et MEK2, MAP kinase/ERK Kinase, appartiennent au petit groupe des kinases ayant une activité tyrosine/thréonine kinase. En effet, elles phosphorylent leurs seuls substrats connus à ce jour, ERK1 et ERK2, respectivement sur les résidus T202/Y 204 et T185/Y187. Leur activité est modulée par phosphorylation principalement par les protéines Raf lors de la transduction du signal de la voie MAPK mais également par CDK5, MEKK1, Mos, COT et ERK1.

En effet, elles sont activées par les protéines Raf par double phosphorylation (S218 et S222) de MEK1 et (S222 et S226) de MEK2. L'ajout des 2 phosphates est nécessaire pour la transition de l'état inactif à l'état actif. Cependant après activation, la déphosphorylation d'un seul résidu n'est pas suffisante à rendre les protéines MEK inactives. En plus de ces phosphorylations activatrices, MEK1 et MEK2 sont le siège de phosphorylations inhibitrices sur les résidus S212, T286, T292 et T386 par CDK5 et ERK1 ce qui les impliquent dans le rétrocontrôle négatif de la voie MAPK.

#### 4.1.5 ERK

ERK1/2 phosphorylent un très grand nombre de cibles (175 identifiées à ce jour) dont une large part de facteurs de transcription, et interviennent ainsi dans de nombreux processus cellulaires. ERK1/2 phosphoryle également MEK1/2 comme vu précédemment pour induire le rétrocontrôle de la voie.

#### 4.1.6 Rétrocontrôle de la voie

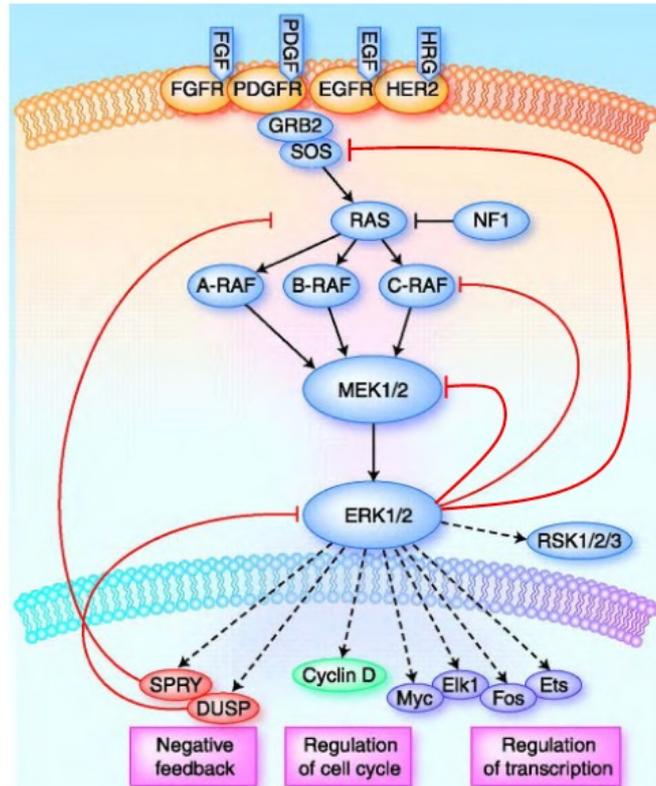


Illustration 16 : Rétrocontrôle de la voie des MAPK Kinase via ERK1/2

Les protéines ERK 1/2 sont responsables d'un rétrocontrôle négatif direct par phosphorylation inhibitrice de MEK 1/2, C-Raf/B-Raf et SOS. Ces dernières induisent également un rétrocontrôle indirect en activant via leurs cibles nucléaires l'expression des protéines DUSPs et SPRYs. Ces dernières inactivent par déphosphorylation respectivement ERK 1/2 et Ras.

## 4.2 Inhibiteurs de Ras

La voie de signalisation Ras ainsi que ses voies de signalisation d'aval font partie des voies de signalisation essentielles pour la transmission des signaux de prolifération tumorale. Les différents effecteurs de ces voies de signalisation constituent donc des cibles thérapeutiques prometteuses pour le traitement des cancers.

Les protéines Ras font partis de la superfamille des *GTP binding proteins*. Ce sont des protéines trans-membranaires, qui transmettent des signaux extracellulaires aux unités fonctionnelles de la cellule (61).

Ras est une protéine cytosolique qui nécessite sa translocation sur la partie interne de la membrane cellulaire pour être activée. Cette fixation conditionne le passage de sa forme inactive à sa forme active. Ce processus se réalise en quatre étapes :

- farnéylation de Ras par une **farnésyl-transférase** qui conduit au décrochage de la protéine Ras de la membrane cellulaire et à son ancrage à un microsome ; (c'est ici que vont agir les inhibiteurs en cours de développement appelés aussi les FTI pour farnesyltransferase inhibitor)
- clivage du peptide AAX par une CAAX endopeptidase ;
- carboxylation du résidu farnésylcystéine N-terminal par une méthyl-transférase ;
- palmitoylation par une palmitoyl-tranférase qui permet à la protéine Ras de se fixer à nouveau à la membrane cellulaire.

Deux inhibiteurs de Ras sont actuellement en essai clinique avec d'une part le Tipifarnib (Zanestra®) et d'autre part le Lonafarnib (Sarasar®) tous deux testés en essai de phase III sur plusieurs tumeurs solides, et notamment sur le mélanome.

Inhibiteurs de farnésyl transférase en cours de développement.

Molécules	Administration	Cible(s) principale(s)	Phase de développement
Tipifarnib (R115777)	Per os	Farnésyl transférase Lamine B1	III
Lonafarnib (SCH6636)	Per os	Farnésyl transférase	III
BMS-214662	IV	Farnésyl transférase	I
ECO-4601	IV	Farnésyl transférase	I

Tableau 4 : Inhibiteurs de farnésyl transférase en cours de développement

### 4.2.1 Le Tipifarnib

Le tipifarnib inhibe aussi la lamine B1 qui appartient à la famille des protéines qui constituent les filaments intermédiaires

Parmi tous les inhibiteurs des farnésyl transférase (FTI) en cours d'évaluation, le tipifarnib est celui qui a été le plus étudié. Les modèles de xénogreffes ont montré qu'une administration biquotidienne de tipifarnib avait une activité anti proliférative sur des lignées cellulaires de cancer du sein, de pancréas, de mélanome, de côlon, de leucémie aiguë myéloblastique de type 5 et de myélome (57).

Devant ces résultats modestes en monothérapie dans les tumeurs solides, le développement clinique du tipifarnib s'est poursuivi en association seulement, avec des résultats aussi décevants jusqu'à présent.

### 4.2.2 Le Lonafarnib

Le lonafarnib (SCH6636) est un autre inhibiteur compétitif de la farnésyl-transférase d'administration orale. Son activité anti proliférative a été retrouvée dans des modèles précliniques de cancers mammaires, ovariens et bronchiques.

A faible concentration [10nM – 10µM] le lonarfanib inhibe la croissance du mélanome, et à forte concentration [20µM] il entraîne l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1. Cet arrêt est lié à un hypophosphorylation de la protéine pRb. Cette protéine est sous la dépendance du gène CDKN2A (vu précédemment dans les facteurs de risques et prédisposition génétique au mélanome) ce gène est muté dans 25 à 50 % des formes familiales de mélanome et dans 30 à 70 % des formes somatiques.

En cas de mutation sur le gène CDKN2A, il est possible que le lonafarnib ne soit pas efficace car sans contrôle négatif sur les complexes CDK/cyclines la protéine pRb sera constamment phosphorylée ce qui entraîne une absence de contrôle du cycle cellulaire.

Le lonafarnib ne présente actuellement pas d'intérêt lorsqu'il est utilisé seul dans le traitement du mélanome métastatique. Cependant une étude associant le lonarfanib au cisplatine montre que les FTI sont capables d'accroître la sensibilité au cisplatine, car la combinaison des deux molécules augmente la réponse apoptotique dans toutes les lignées de cellules de mélanome testées (62).

D'autres études, associant le lonafarnib avec le sorafénib présentent des résultats encourageants. Pour déterminer si la thérapie combinée supprime la croissance tumorale invasive des cellules du mélanome, des cellules tests modifiées ont été réintroduites dans une souche de peau humaine afin de déterminer l'efficacité du sorafénib et/ou du lonafarnib.

Le sorafénib et le lonafarnib diminuent tous deux la croissance du mélanome invasif. La sélectivité du sorafénib est supérieure à celle du lonafarnib. Curieusement, l'administration concomitante de lonafarnib/sorafénib a complètement supprimé la croissance tumorale invasive avec très peu de cellules de mélanome. Une coloration avec le marqueur de prolifération Ki67 démontre que le sorafénib, et dans un degré moindre, le lonafarnib ont réduit le nombre de cellules de mélanome qui prolifèrent, tandis que la combinaison de sorafénib avec lonafarnib abolit complètement la prolifération des cellules de mélanome dans le derme reconstruit de la peau humaine (63).

### 4.3 Inhibiteurs de B-Raf

La voie B-Raf est activée chez environ 50% des patients. Ces inhibiteurs de B-Raf ont montré des taux de réponse spectaculaires et très rapides chez les patients pouvant en bénéficier. Malheureusement, des résistances apparaissent souvent après quelques mois de traitement (environ 6 mois), celui-ci perdant de son efficacité car les métastases émergent très rapidement (issue fatale).

On peut distinguer plusieurs types d'inhibiteurs de B-Raf. Les sélectifs : vémurafénib, dabrafénib, ayant tous deux l'AMM, et l'encorafénib (LGX818) encore à l'étude; et les non-sélectifs comme le sorafénib. Mais on peut aussi classer ces inhibiteurs par génération, la recherche avance vite et on classe le vémurafénib et le dabrafénib dans la première génération d'inhibiteur de B-Raf. La seconde génération comprend le LGX818 (Novartis), cependant les études ont été arrêtées suite au rachat de la société. Les problèmes associés à cette thérapie sont les échappements thérapeutiques fréquents et la survenue de cancers cutanés secondaires illustrant des effets paradoxaux dans certaines cellules de l'organisme (64).

La dernière génération correspond aux « paradoxal breakers » ces nouveaux inhibiteurs sont capables de bloquer Raf et d'empêcher l'activation de la voie paradoxale via ERK dans les cellules B-Raf non mutées. On évite ainsi un phénomène de résistance par rapport aux premières générations (65).

### 4.3.1 Le Vémurafénib (ZELBORAF)

Le vémurafénib ( PLX4032 ) est le chef de file des inhibiteurs de B-Raf, c'est un inhibiteur puissant et spécifique de B-Raf. Ce médicament entraîne des réponses objectives chez la moitié des patients et augmente significativement la durée de vie médiane par rapport au traitement standard par chimiothérapie.

Zelboraf® a obtenu l'autorisation de mise sur le marché et est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique, porteurs d'une mutation BRAF V600 (quel que soit le type de mutation V600).

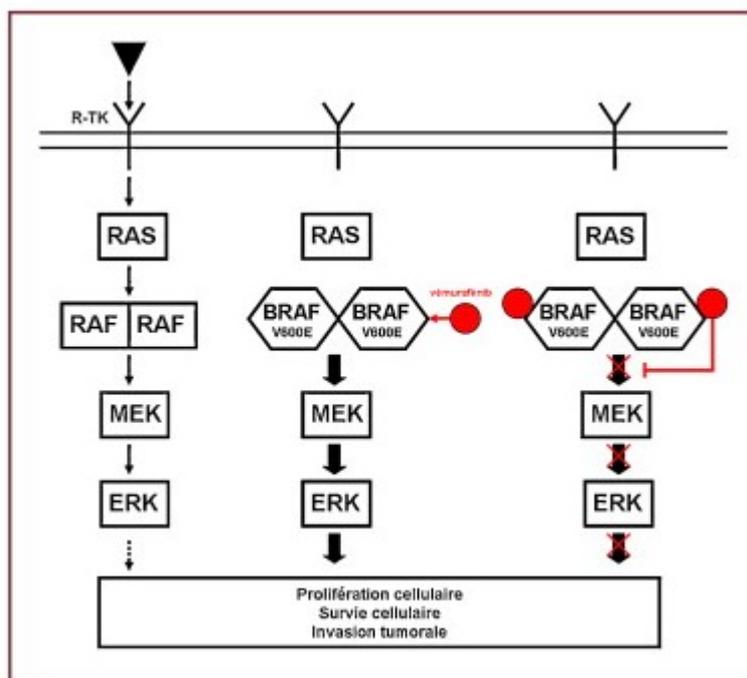


Illustration 17 : Mode d'action du vémurafénib sur le gène muté BRAF V600E (60)

Le vémurafénib est une substance de bas poids moléculaire, inhibitrice de la sérine-thréonine kinase B-Raf. Des mutations dans le gène B-Raf impliquant la substitution de la valine par un autre acide aminé en position 600 induisent une activation constitutive des protéines B-Raf, capable d'entraîner la prolifération cellulaire ( au niveau des mélanocytes), via les voies de signalisation MEK, ERK, en l'absence des facteurs de croissance normalement requis pour la prolifération (66).

L'inhibition des protéines-kinases B-Raf mutées (V600) permet donc d'inhiber, de façon puissante cette cascade de signalisation, et donc la prolifération cellulaire.

Son efficacité anti-tumorale a été initialement démontrée dans le mélanome métastatique porteur de cette mutation, avec un taux de réponse objective de 48 % et à six mois une diminution relative du risque de décès de 63 %. Il a été démontré également que le vemurafenib permettait de prolonger **la survie sans progression des patients jusqu'à 5,3 mois vs 1,6 mois avec le traitement de référence** (à l'époque), la dacarbazine, soit une réduction du risque de progression tumorale de 74 % (67), (68).

- Utilisation du Zelboraf

Il doit être prescrit et supervisé par un médecin spécialiste en oncologie ou un médecin compétent en oncologie. Ce traitement est donc soumis à une prescription médicale restreinte et ne peut pas être renouvelé par le médecin traitant du patient.

La posologie de Zelboraf<sup>®</sup> est de 4 comprimés de 240 mg (soit 960 mg) par prise, en deux prises quotidiennes (matin et soir, soit 1 920 mg par jour). **Chaque dose doit toujours être prise de la même manière, soit pendant les repas, soit en dehors de repas.** Les comprimés doivent être avalés en entier, sans les croquer, les couper ni les écraser. En cas de vomissements suite à la prise de Zelboraf<sup>®</sup>, le patient ne doit pas reprendre de dose supplémentaire et poursuivre son traitement normalement avec la prise suivante.

En cas d'oubli d'une prise :

- s'il reste **plus de 4 heures** avant la prochaine prise : prendre la dose oubliée, puis prendre la dose suivante à l'heure habituelle ;
- s'il reste **moins de 4 heures** avant la prochaine prise : ignorer la dose oubliée et prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Évidemment, il ne faut pas doubler cette dose pour compenser la dose oubliée (69).

- Interactions médicamenteuses

- inhibiteur du cytochrome P450 1A2 : augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP450-1A2
- inducteur du cytochrome P450 3A4 : diminution des concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP450-3A4. L'efficacité des pilules contraceptives peut être diminuée
- inducteur du cytochrome P450 2B6 : diminution des concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP450-3A4. À titre d'exemple, l'efficacité du bupropion peut être diminuée
- Inhibiteur du cytochrome P450 2C9 : augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP450-2C9. Une attention particulière devra être apportée chez les patients traités par warfarine.

- Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents de cette molécule sont les arthralgies, une asthénie, un possible allongement du QT, et une toxicité dermatologique qui est très souvent au premier plan, apparaissant en majorité liée aux modifications induites sur la prolifération des kératinocytes. Une photosensibilité est aussi fréquemment associée (70).

On peut également observer des réaction au niveau de la muqueuse buccale comme une hyperkératose de la gencive marginale et du palais (71).

### 4.3.2 Le Dabrafénib (TAFINLAR)

Le dabrafénib (GSK436) est le second inhibiteur de B-Raf à avoir été approuvé par la FDA en septembre 2013 pour le traitement du mélanome avancé muté B-Raf. C'est un inhibiteur réversible, puissant et compétitif de l'adénosine triphosphate qui inhibe sélectivement la kinase BRAFV600E.

Le dabrafénib, après des résultats prometteurs en essais de phase I/II, a montré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie au travers d'un essai de phase III (BREAK-3) publié en 2012 (72), comparant le dabrafénib à la dacarbazine incluant 250 patients mutés B-Raf randomisés divisé en 2 groupes : dabrafénib 150 mg 2/j par voie orale versus dacarbazine 1 000 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines en perfusion intraveineuse. **La PFS était de 5,1 mois** dans le bras dabrafénib versus 2,7 mois dans le bras de traitement par chimiothérapie. Les taux objectifs de réponse rapportés étaient de 50% dans le bras dabrafénib et seulement de 6% dans le bras dacarbazine (73).

L'étude a révélé des réponses positives au dabrafénib chez des patients présentant des métastases cérébrales, contrairement aux résultats obtenus avec le vemurafénib qui passe probablement moins bien la barrière hémato-encéphalique. Concernant les effets secondaires observés sous dabrafénib, ils sont similaires à ceux observés sous vemurafénib, avec cependant une fréquence inférieure de réactions phototoxiques et de lésions carcinomateuses (58).

- dabrafénib en association avec tramétinib

L'efficacité et l'innocuité de TAFINLAR® administré en association avec le tramétinib chez des patients ayant un mélanome métastatique ou inopérable exprimant une mutation V600 du gène B-Raf ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique multicentrique internationale de phase III, menée à double insu, avec répartition aléatoire (MEK115306) auprès de 423 patients ayant une mutation V600E ou V600K du gène B-Raf (74).

### 4.3.3 Le Sorafénib

Le sorafénib administré par voie orale est le premier inhibiteur à avoir été utilisé (11), car il est connu pour être un inhibiteur de B-Raf non sélectif, ou inhibiteur multikinase. Il se lie aux protéines C-Raf, B-Raf sauvage, et B-Raf mutée, avec peu de sélectivité quelle que soit l'isoforme. Le sorafénib inhibe aussi d'autres kinases, y compris le récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire 2 (VEGFR2), le récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire 3 (VEGFR3), le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR), p38 MAPK, FLT, CKIT, FMA et RET(75).

Dans une étude préclinique de 2010, on a observé que le sorafénib était capable de bloquer l'activation de ERK, composant de la voie de signalisation des MAPK, dans les lignées de mélanome testées. L'activation de ERK est sous la dépendance de B-Raf et non de A-Raf ou C-Raf. On peut conclure que le sorafénib est capable de bloquer l'activation de B-Raf dans le mélanome. L'étude poursuit ses recherches sur les autres inhibitions entraînées par le sorafénib, l'inhibition sur B-Raf est donc partielle (76).

Les essais cliniques de phase II menés chez des patients atteints de mélanome métastatique **n'ont pas démontré d'efficacité du sorafenib en monothérapie**, et les analyses pharmacodynamiques suggèrent que seule une inhibition partielle de la signalisation de B-Raf a été obtenue à la dose maximale tolérée (77). Cependant, un essai de phase I / II dans lequel le sorafenib a été donné en association avec le carboplatine et le paclitaxel (CP) a montré un taux de réponse et une PFS (survie sans progression) allongés par rapport à une chimiothérapie standard chez des patients atteints de mélanome métastatique (78). Deux essais de phase III randomisés comparant la combinaison de CP et du sorafenib avec celle de CP et du placebo n'ont montré aucun bénéfice pour le bras CP et sorafenib (79).

- *sorafénib association avec carboplatine /paclitaxel*

L'association du sorafenib au carboplatine et au paclitaxel chez 25 patients métastatiques a permis d'obtenir 31 % de réponses et 54 % de maladie stable. Une étude comparative est en cours avec l'ECOG testant l'association carboplatine-paclitaxel sorafenib. Ce produit semble avoir une activité antitumorale intéressante et potentialise l'action des chimiothérapies (80).

- Effets indésirables

La toxicité est surtout liée à la diarrhée, le rash cutané, le syndrome pied-main et la fatigue.

### *Diarrhées*

Le Sorafénib entraîne des diarrhées chez 33% des patients dont 24% de grade 2-3(81). Elles apparaissent à partir d'une semaine de traitement. Il existerait un probable effet dose dépendant à la survenue de la diarrhée et sa sévérité. Les diarrhées secondaires aux anti angiogéniques sont dues à des dommages directs sur la paroi intestinale. La prise en charge des toxicités de grade 3 consistent en **l'arrêt du traitement**, la reprise est effectuée en cas de toxicité diminuée à un grade < ou = à 1. On observe 8% de réduction de dose secondaire aux diarrhées (82).

La prise en charge de ces diarrhées consiste en un traitement symptomatique, le plus souvent par Lopéramide et règles hygiéno-diététiques.

### 4.3.4 L'Encorafénib

LGX-818 est un puissant et sélectif inhibiteur de Raf mais il présente peu d'activité pour B-Raf (83). C'est le chef de file de la nouvelle génération d'inhibiteur de B-Raf, la recherche de phase III dans le traitement du mélanome a été arrêté suite au rachat de GSK par Novartis.

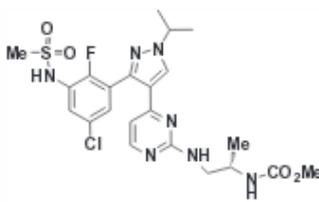
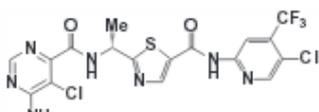
Drug	Structure	Clinical trials*
Encorafenib (LGX818)		<p>Melanoma, with MEK inhibitor MEK162</p> <p>Melanoma, with MEK162 and CDK4 inhibitor LEE011</p> <p>Colorectal cancer, plus EGFR inhibitor cetuximab (Erbix) and PI3K Inhibitor BYL719</p> <p>Colorectal cancer, plus EGFR inhibitor cetuximab and Wnt pathway inhibitor WNT974</p> <p>Solid tumors harboring B-Raf<sup>V600E</sup> mutation, with MEK162</p>
MLN-2480		<p>Metastatic melanoma</p> <p>Advanced nonhematologic malignancies, with aurora A inhibitor Alisertib or the antimicrotubule agent Paclitaxel</p>

Tableau 5 : Deuxième génération de quelques inhibiteurs de BRAF (65)

En février 2016, le statut de l'encorafénib est NTC01820364 (84), l'étude de phase II menée par ArrayBiopharma sous la responsabilité du laboratoire Novartis est terminée.

### 4.3.5 Mode d'action des inhibiteurs BRAF

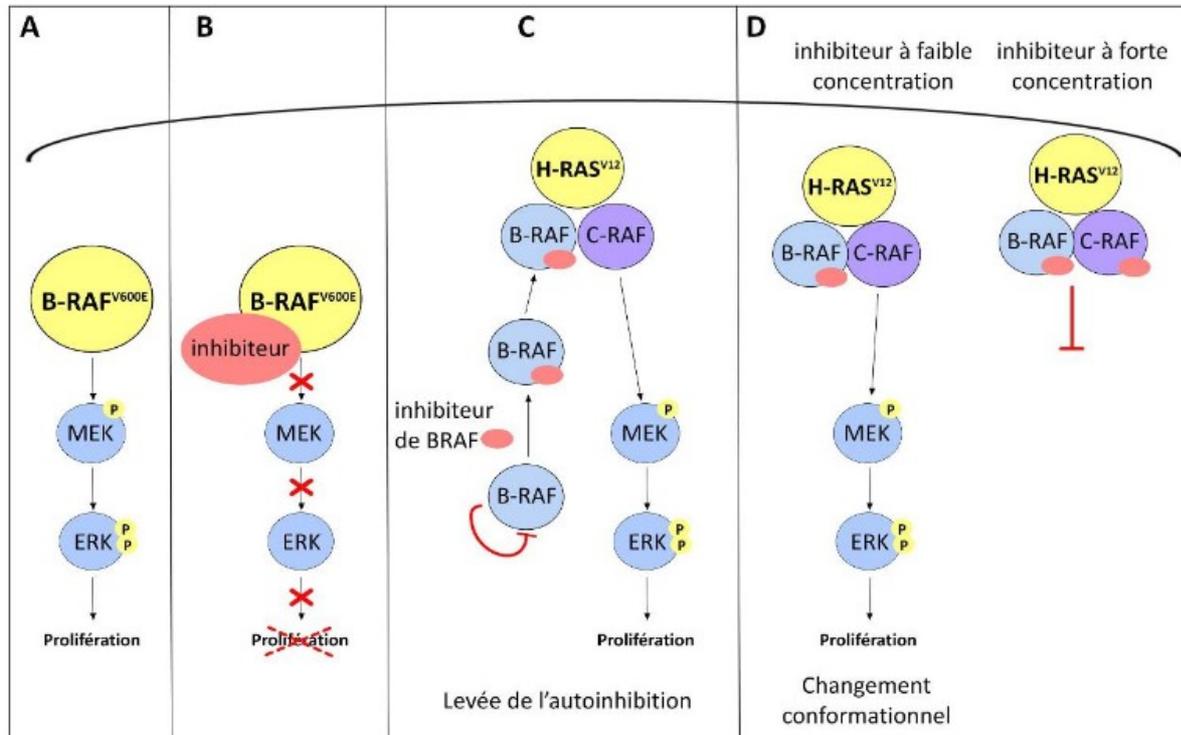


Illustration 18 : Activation paradoxale de la voie MEK/ERK dans des tumeurs traitées par inhibiteurs de BRAFV600E

A : Activation de la voie des MAPK kinases par l'oncogène BRAFV600E, ce qui entraîne une prolifération anarchique des cellules cancéreuses.

B : Effet d'un inhibiteur BRAFV600E dans des tumeurs mutées BRAFV600E, il inhibe la phosphorylation et donc l'activation de MEK ce qui bloque la cascade et empêche la prolifération des cellules mélaniques.

C : Effet d'un inhibiteur BRAFV600E dans des tumeurs mutées Ras. L'introduction d'un inhibiteur de B-Raf entraîne une levée de l'auto inhibition de B-Raf, son recrutement à la membrane plasmique où il dimérise avec C-Raf. C-Raf va alors phosphoryler la protéine MEK et activer la voie de signalisation permettant ainsi aux cellules cancéreuses de se développer. C'est le principal mécanisme de résistance observé à partir des inhibiteurs de B-Raf.

D : Un autre mécanisme de résistance repose sur des changements conformationnels de B-Raf et C-Raf, suite à la liaison de l'inhibiteur à des protomères Raf, capables d'entraîner une transactivation du protomère non lié à l'inhibiteur. Mais à forte concentration, l'inhibiteur se lie à tous les membres du dimère de Raf et bloque l'activation de la voie.

#### 4.3.6 Effets indésirables

Les effets secondaires sont parfois pénibles : fatigue ; éruptions cutanées, allergie solaire (nécessitant l'application systématique d'écran solaire 50+), chute ou modification de la texture des cheveux, sécheresse de la peau, démangeaisons et apparition de nouvelles tumeurs cutanées de petite taille, bénignes ou malignes (carcinomes spinocellulaires) ; douleurs articulaires et musculaires ; troubles digestifs. Le dabrafénib entraîne moins d'allergie solaire mais fréquemment de la fièvre. Un traitement par anti-BRAF impose aussi une surveillance cardiaque et hépatique.

##### ➤ Troubles cutané

Les anti-B-Raf sont principalement responsables d'effets indésirables de type cutanés. Des rashes cutanés, érythèmes maculo-papuleux et éruptions acnéiformes apparaissent durant le premier mois de traitement préférentiellement sur le visage, le torse et les bras.

Leur prise en charge repose sur l'utilisation d'excipients gras comme le Cérat de Galien, de dermocorticoïdes et d'antibiotiques par voie topique.

En revanche, l'utilisation en prévention de doxycycline par voie orale n'est pas validée.

Il convient par ailleurs d'éviter l'exposition solaire et l'eau trop chaude. Il est recommandé d'utiliser des savons doux pour la toilette. **Dans 7 à 23 % des cas, les anti-B-Raf induisent un syndrome main-pieds proche de celui provoqué par le sunitinib et le sorafénib** avec une double composante inflammatoire et hyperkératosique principalement aux zones d'appui ou de friction. Leur prise en charge repose essentiellement sur l'utilisation de crèmes émoullientes ou kératolytiques à base d'urée 10-30% ou d'acide salicylique 1-10% (85).

Cependant les effets secondaires sévères sont rares. L'un des plus intrigants est l'apparition de **tumeurs cutanées** d'origine kératinocytaire à type de kérato-acanthomes et de carcinomes épidermoïdes. Ces proliférations cutanées épithéliales résultent d'une activation paradoxale de la voie des MAP kinases dans les cellules non porteuses de la mutation de B-Raf (86). Jusqu'à présent, on ne déplore aucune évolution métastatique de ces cancers cutanés, mais cet effet secondaire est préoccupant, car en théorie, on ne peut exclure que des proliférations semblables surviennent dans d'autres organes et tissus (87).

La prise en charge thérapeutique repose avant tout sur l'exérèse chirurgicale des lésions, avec des marges adaptées. Cependant le nombre parfois trop élevé ou la localisation des tumeurs font face aux limites de la chirurgie. Un traitement complémentaire par photothérapie dynamique ou par rétinoïdes per os peut être utile. Une réduction de posologie est en pratique rarement nécessaire. Enfin, la recherche clinique de carcinomes épidermoïdes viscéraux ou muqueux doit être systématiquement associée (88).

Les troubles cutanés liés au vémurafénib sont documentés comme fréquents mais peu sévères or cette étude rétrospective menée sur 126 patients (atteints de mélanome métastatique muté B-Raf V600) traités par vémurafénib montre que 14 patients ont présenté une toxicité cutanée sévère (11 %) après 9 jours en moyenne (2 à 19 jours) (89). Pour la première fois que **les toxicités cutanées sévères au vémurafénib sont plus fréquentes (11%) que dans les protocoles**. La reprise du vémurafénib était possible chez un quart des patients à dose réduite. Pour la première fois, une étude démontre que le dabrafénib est une alternative intéressante pour ces patients. Cela amène à soulever l'hypothèse de métabolites différents des 2 molécules au niveau de la peau.

➤ C-Raf responsable de ces effets indésirables ?

Un effet inattendu des molécules anti-B-Raf V600E consiste en l'activation paradoxale de la voie des MAP kinases en présence d'une mutation de Ras (comme vu précédemment sur la figure ..) Partant du fait que la protéine mutée B-Raf tend à l'homodimérisation et que l'activité de ce dimère est inhibée par les molécules anti-B-Raf, plusieurs modèles ont été proposés pour expliquer ce phénomène. L'un de ces modèles serait qu'en présence d'une mutation oncogénique de Ras surajoutée à la mutation B-Raf, la protéine B-Raf liée à l'inhibiteur formerait un hétérodimère avec C-Raf. La transduction du signal serait alors médiée par C-Raf via la protéine Ras mutée malgré la liaison de la protéine B-Raf V600E à son inhibiteur.

Un autre modèle serait qu'en présence d'une mutation oncogénique de Ras isolée, le signal médié par la protéine Ras mutée soit préférentiellement transmis via C-Raf. Les molécules anti-BRAF<sup>V600</sup> se lieraient à la protéine B-Raf sauvage maintenue dans un état conformationnel inactif au niveau du cytoplasme, favorisant son recrutement à la membrane plasmique où elle agirait comme cofacteur de transactivation du signal par C-Raf.

Ces deux modèles ont en commun le fait que l'activation paradoxale de la voie des MAP kinases (responsable d'effets indésirables et de résistances au traitement) serait principalement médiée par C-Raf (60).

Sur le schéma suivant on observe une homodimérisation de C-Raf, une autre hypothèse est disponible concernant une hétérodimérisation de B-Raf V600E et C-Raf, un schéma est disponible plus bas (illustration 21) dans le manuscrit dans la partie des résistances liées au vémurafénib.

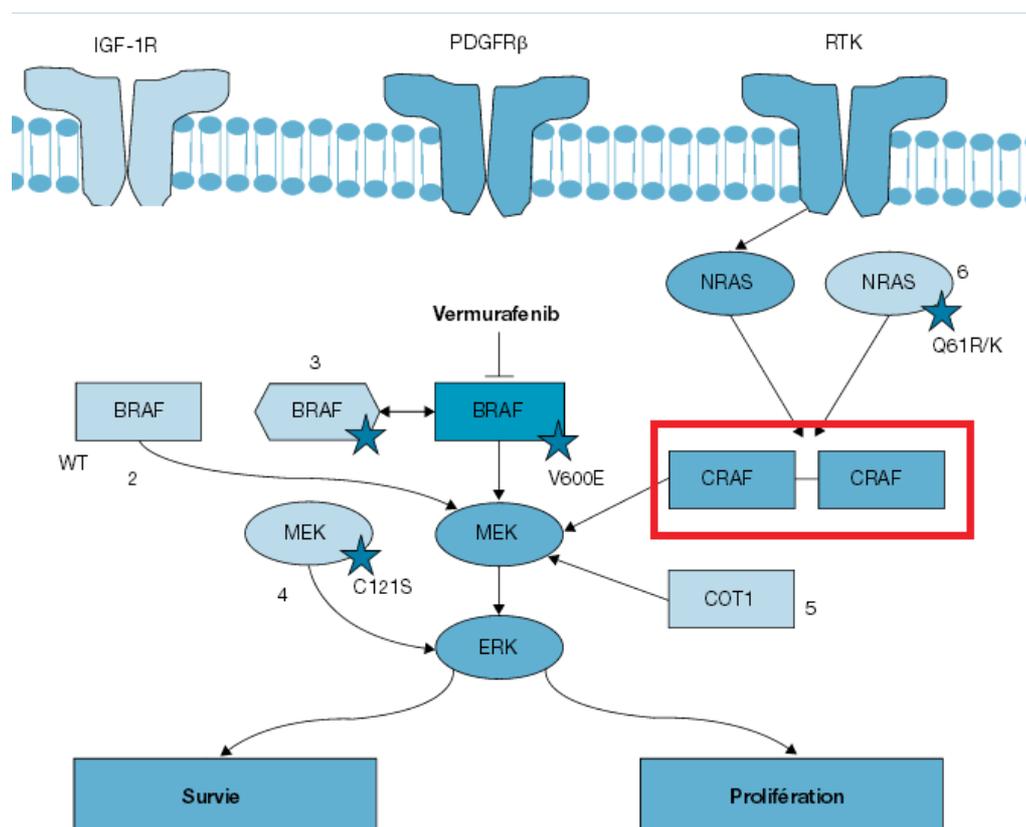


Illustration 19 : Activation de la cascade de signalisation des MAPK via la voie C-Raf dans un mélanocyte muté Ras en contact avec un inhibiteur de B-Raf le vémurafénib (133)

### 4.3.7 Les « paradox breakers »

Les résistances acquises et l'activation de la voie paradoxale ont permis d'entreprendre de nouvelles recherches pour trouver des inhibiteurs de Raf plus puissants et sélectifs (90). Les nouvelles molécules anti B-Raf dites les *paradox breakers* sont apparues pour contrer les effets d'activation de la voie des MAPK après administration d'anti-B-Raf de première génération. Ces nouvelles molécules représentent la nouvelle (3ème) génération d'inhibiteur de B-Raf (91).

Elles ont la capacité de supprimer des cellules portant la mutation B-Raf sans activer la voie des MAPK. Dans les cellules qui expriment la mutation H-Ras, répandue dans les tumeurs squameuses de patients traités par des inhibiteurs de Raf, le vémurafénib in vitro et in vivo la croissance et a incité l'expression des gènes de la voie des MAPK, en revanche le PLX-7904 et le PLX-8394 n'ont eu aucun de ces effets. Ces paradox breakers ont aussi surmonté plusieurs mécanismes connus de résistance aux inhibiteurs Raf de la première génération.

- PLX-7904

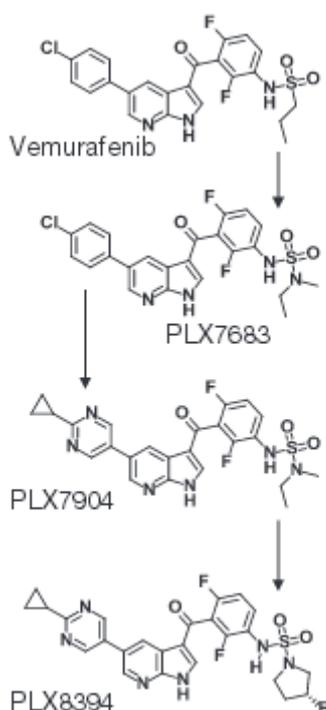


Illustration 20 : Représentation du PLX7904, sa formule dérive du vémurafénib (91)

La molécule la plus connue de cette nouvelle génération d'inhibiteur est le **PLX-7904**, c'est un **analogue du vemurafenib** réputé pour bloquer sélectivement l'activation de ERK1/2 in vitro dans les cellules de mélanome portant la mutation B-Raf (92). Il permettrait également de réduire la dimérisation B-Raf ainsi que l'activation paradoxale de la signalisation en aval (93).

- PLX-8394

C'est un analogue optimisé du PLX-7904, avec une structure légèrement modifiée du vemurafénib. Pour comprendre comment de tels petits changements moléculaires causent un changement radical du profil biologique, des chercheurs ont comparé la fixation du PLX-7904 à celle du vemurafénib et ont obtenu des résultats semblables (91).

#### 4.3.8 Résistances

Après les nombreux effets indésirables, l'autre problème de ce traitement réside dans la survenue extrêmement fréquente de résistances secondaires après 8 à 12 mois de traitement. Plusieurs mécanismes de résistance ont déjà été décrits. En général, il s'agit de réactivation de la voie des MAP kinases malgré le blocage continu de B-Raf, par des mutations de N-Ras en amont ou de MEK, en aval par exemple (87).

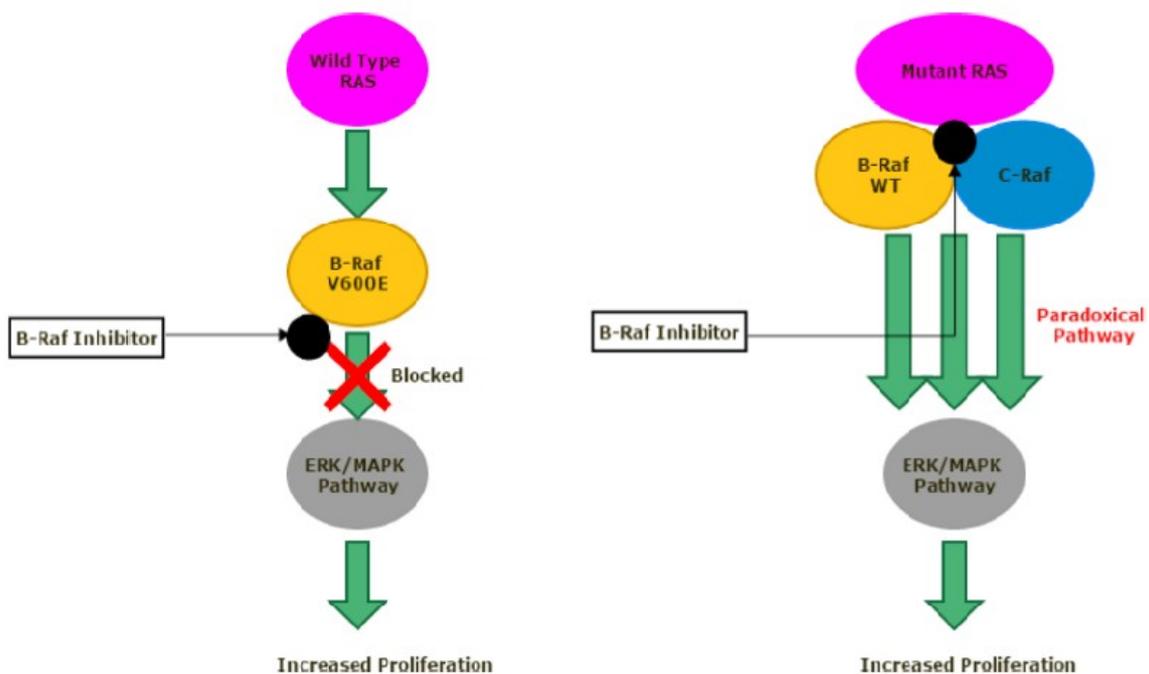
Deux types de résistance ont été décrites :

- les résistances acquises concernent les patients traités par inhibiteurs de B-Raf qui vont présenter une réponse objective initiale au traitement, puis rechuter après développement d'un mécanisme de résistance ; ces résistances ne peuvent donc pas être détectées avant l'introduction de la thérapie anti-B-Raf ;
- les résistances intrinsèques concernent les patients d'emblée non-répondeurs aux inhibiteurs de B-Raf ; le dépistage de ces résistances permettrait de sélectionner les patients à qui il faut proposer d'autres traitements

## Mutations activatrices de MEK1 et MEK2

Des mutations du gène MAP2K1 confèrent aux mélanomes BRAF V600E une résistance au vémurafénib. Ce gène code pour la kinase MEK1 située immédiatement en aval de BRAF dans la voie des MAPK. Le séquençage d'un mélanome traité par vemurafenib en rechute après une réponse spectaculaire au vémurafénib a en effet permis de détecter une mutation de MEK1 (C121S) absente initialement. Cette mutation confère à la fois une résistance au vémurafénib et à un inhibiteur de MEK (le sélumétinib AZD6244) in vitro. De même, d'autres mutations acquises de MEK1 et MEK2, telle la C125S, ont récemment été décrites comme capables de conférer une forte résistance aux inhibiteurs de BRAF ou, dans une moindre mesure, les mutations de MEK2 (V35 M, L46F, et N126D). Toutes ont été identifiées sur des biopsies réalisées après traitement, lors de la rechute. Enfin, deux autres mutations de MEK1 (P124L et Q56P) confèrent également une résistance au vémurafénib (58), (94).

## Rôle de la mutation RAS - activation de voie de transduction alterne



*Illustration 21 : Activation de la voie paradoxale des MAPK, après administration d'un inhibiteur de B-Raf chez un patient porteur de mutation Ras (134)*

Dans cette étude les chercheurs se sont intéressés à l'effet des inhibiteurs sélectifs de B-Raf dans un contexte sauvage et muté V600E. Contre toute attente, l'inhibiteur de Raf dans une cellule sauvage conduit à une surexpression de la voie d'aval MEK, ERK liée à la phosphorylation et à la dimérisation de B-Raf et de C-Raf (cf illustration 21). De ce fait, les inhibiteurs sélectifs de Raf pourraient avoir un effet paradoxal dans les tumeurs B-Raf sauvages. De même, les tumeurs B-Raf mutés possèdent souvent un contingent sauvage qui pourrait alors favoriser l'émergence de résistance. Le modèle indique aussi que si Ras est hyper activé, la tumeur développe une résistance à l'inhibiteur. De plus, il est fréquent que les mélanomes présentent une mutation activatrice de N-Ras (95).

Les mutations de Ras et plus particulièrement H-Ras, sont fréquentes dans des carcinomes cellulaires squameux cutanés qui se développe chez des patients trait par vemurafénib. Le mécanisme moléculaire est lié à l'activation paradoxal de la voie de signalisation MAPK et mène à la croissance accélérée de ces lésions (96).

#### **Des mutations préexistantes dans d'autres voies de transduction : NRAS Q61K**

Un autre mécanisme de résistance au vemurafenib montre que l'exposition à un inhibiteur sélectif de Raf conduit à l'hyperexpression de PDGFR-bêta ou à une mutation activatrice de N-Ras Q61K. On observe que N-Ras est muté dans environ 15 % des mélanomes, et pourrait représenter une source de résistance primaire (97) .

#### **Une hyper expression d'autres voies de transduction : IGF1R, pAKT**

Après l'ajout d'un inhibiteur de B-Raf V600E, les lignées cellulaires de mélanome résistantes présentent une sur-expression de l'IGF1R et de pAKT. Ces anomalies des voies de transduction sont retrouvées dans des échantillons tumoraux issus d'un patient ayant progressé après exposition au vémurafénib (98).

La recherche avance et il va bientôt être possible de contourner ce problème de résistance grâce à de nouveaux traitements , les inhibiteurs de MEK et/ou de ERK qui, pris en combinaison avec ces inhibiteurs de B-Raf permettraient à la fois d'augmenter l'efficacité du traitement, de diminuer le risque de résistance et également d'améliorer la tolérance des anti-B-Raf.

Cependant des mutations de MEK ont été décrits dans des échantillons de tumeurs chez des patients traités avec des inhibiteurs de MEK ou BRAF, ces inhibiteurs présentant une pertinence clinique (99).

## 4.4 Inhibiteurs de MEK

Pour renforcer l'action des thérapies ciblées par anti-B-Raf, on associe à présent systématiquement une autre thérapie ciblée, un inhibiteur de MEK ou anti-MEK (Cobimétinib ou *Cotellic*, Tramétinib ou *Mekinist*, sélumétinib), qui agit plus en aval que l'anti-B-Raf pour bloquer la prolifération des cellules cancéreuses. Il s'agit également de comprimés pris tous les jours à domicile.

Des inhibiteurs sélectifs de MEK ont également démontré un bénéfice clinique pour des patients atteints de mélanome muté pour B-Raf (100), en accord avec les données in vitro, malgré des taux de réponse plus faibles que ceux observés avec les inhibiteurs de B-Raf (101). Cependant toutes les cellules expriment MEK, on ne peut donc pas vraiment parler de thérapie ciblée pour ces molécules mais plus de chimiothérapie.

**La combinaison des traitements anti-B-Raf + anti-MEK permet d'augmenter l'efficacité du traitement, avec 68% de réponses complètes ou partielles, une médiane de survie de 24 mois et environ 30% des patients survivants à 3 ans. Le résultat se maintient en moyenne deux fois plus longtemps (11 à 12 mois) qu'avec un anti-B-Raf utilisé seul (7 à 8 mois).**

L'association anti-B-Raf + anti-MEK réduit les effets indésirables, avec surtout beaucoup moins de cancers de la peau. Elle peut entraîner fatigue et fièvre (augmentation)(73), nausées, diarrhée, douleurs articulaires et des inflammations de la rétine le plus souvent sans gêne, ni séquelle.

### 4.4.1 Le Cobimétinib

C'est un inhibiteur sélectif et réversible des protéines Mek 1 et Mek 2 (mitogen-activated extracellular signal-regulated Kinase), en aval de la protéine B-Raf (30).

Disponible sous ATU à raison de 60mg / jour en 1 prise per os ; 21 jours / 28 (73).

Il est systématiquement présenté en association avec le vémurafénib dans des études de phase III (102). Une étude de phase Ib impliquant le cobimétinib et vémurafénib chez 129 patients atteint de mélanome métastatiques mutés B-Raf V600E, (n'ayant jamais été traité auparavant par du vémurafénib seul). L'administration de 60mg de cobimétinib et de 720 ou 960 mg de vémurafénib sur 28 jours a montré que 87 % des patients ont répondu avec 10 % de réponse complète, la PFS était de 13,7 mois (103).

#### 4.4.2 Le Tramétinib

Le tramétinib (GSK1120212) est à ce jour l'inhibiteur de MEK le mieux étudié dans le mélanome B-Raf muté. Un essai de phase I a montré son activité significative dans le mélanome B-Raf muté, avec peu d'activité chez les patients B-Raf sauvage, tandis qu'un essai de phase II chez des patients mutés B-Raf V600E / K avec ou sans traitement inhibiteur de B-Raf préalable n'a démontré qu'une efficacité médiocre lorsque le tramétinib était administré après échec d'un inhibiteur de B-Raf. Un essai de phase III mené chez des patients ayant reçu au maximum une ligne de traitement a démontré un taux de réponse de 22% et une PFS médiane de 4,8 mois, comparativement à une réponse de 8% et une PFS de 1,4 mois chez les patients traités par chimiothérapie (DTIC ou paclitaxel) (104).

Les résultats de l'essai indiquent que le tramétinib n'est pas aussi efficace que le dabrafénib ou le vemurafénib, mais qu'il peut faire preuve d'une certaine activité en monothérapie.

Il est actuellement utilisé dans le cadre d'essai de phase IIIB à raison de 2mg/jour en une seule prise per os (73).

Mais même s'il peut être utilisé en monothérapie, c'est l'association des anti-Mek 1/2 avec les anti-B-Raf qui fait l'objet des études les plus récentes. L'association dabrafénib plus tramétinib versus dabrafénib a montré une amélioration de la survie globale à 1 an et 2 ans (105).

La toxicité des inhibiteurs de MEK se manifeste par des éruptions cutanées (notamment acnéiformes), de l'hypertension, de la diarrhée, de l'oedème, de l'insuffisance cardiaque, des troubles oculaires rares (choriorétinopathie), et des élévations des enzymes créatine kinases. La plupart des toxicités étaient peu sévères et n'ont pas nécessité d'arrêt du médicament.

#### 4.4.3 Le Selumétinib

Le sélumétinib est un médicament relativement récent faisant partie de la classe des inhibiteurs MEK. Les inhibiteurs MEK (*mitogen-activated extracellular signal regulated kinase*) agissent en bloquant la voie MAPK/ERK qui est surexprimée dans certains cancers. Le sélumétinib est actuellement utilisé dans le cadre de plusieurs essais cliniques pour les cancers bronchiques non à petite cellule présentant la mutation K-Ras, certains cancers des ovaires et colorectaux, certains carcinomes différenciés de la thyroïde, certains mélanomes cutanés et enfin dans les mélanomes uvéaux métastatiques (106).

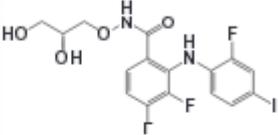
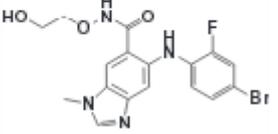
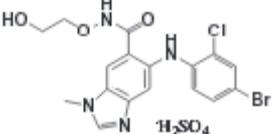
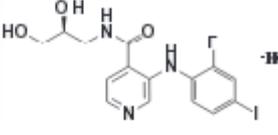
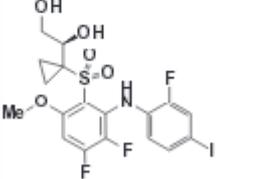
Drug	Structure	Selected ongoing clinical trials <sup>a</sup>
PD-0325901		Combination with palbociclib for NSCLC & solid tumors Adolescents and adults with neurofibromatosis type-1 Combination with dacomitinib for K-RAS mutant malignancies
Binimetinib (MEK-162)		Nilotinib and MEK-162 combination for leukemia MEK-162 in combination with leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer Combination with LGX818 versus vemurafenib and LGX818 monotherapy RAS/RAF/MEK activated tumors,
Selumetinib (AZD6244)		Combination with standard doses of selected chemotherapies Solid oral dosage formulation for advanced solid malignancies AZD6244 and thoracic radiotherapy trial
Pimasertib (AS-703026)		Pimasertib versus dacarbazine in N-RAS mutated cutaneous melanoma Combination with SAR405838 in patients with solid tumors Japanese patients with solid tumors as monotherapy
Refametinib (BAY-869766)		Combination with regorafenib for advanced or metastatic cancer Second-line treatment in advanced biliary tract adenocarcinoma Combination with sorafenib in RAS mutant hepatocellular carcinoma (HCC)

Tableau 6 : Les nouveaux inhibiteurs de MEK à l'essai clinique dans le mélanome : selumetinib, pimasertib (65)

Une étude de phase II comparant l'administration de Selumétinib deux fois par jour dans des cycles de 28 jours contre le temozolomide à 200 mg/m<sup>2</sup>/d pendant 5 jours sur 2 jours de traitement a démontré qu'il n'y avait pas de différence significative dans la survie sans progression. La réponse objective a été observée chez six patients (5,8%) recevant le selumétinib et de neuf patients (9,4%) dans le groupe du temozolomide. Parmi les 200 patients de l'étude randomisée, ceux présentant une mutation B-Raf ont obtenus des résultats semblables entre les deux groupes : selumétinib (11,1%) et témozolomide (10,7%) (107).

Une autre étude de phase II comparant l'association selumétinib + dacarbazine versus dacarbazine + placebo menée par AstraZeneca, montre qu'il y a un **avantage significatif dans la survie sans progression mais pas dans la survie globale**. La tolérance de cette combinaison était compatible avec les profils de sécurité présent en monothérapie (108).

#### 4.4.4 Effets indésirables

La toxicité des inhibiteurs de MEK a été un des facteurs limitant de leur développement (48). Au niveau général on remarque les toxicités communes et acceptables qui sont : diarrhée, nausées et vomissements, asthénie, oedèmes périphériques, une activation de l'anabolisme musculaire, hypertension artérielle et une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire (109), (110).

2 effets indésirables spécifiques ont été notés :

- une éruption cutanée ressemblant à celle causée par les anti-EGFR (cétuximab, erlotinib), sous forme d'éruptions cutanée acnéiforme fréquente, qui était attendue du fait de la similarité du mode d'action de ces 2 classes médicamenteuses (inhibition d'ERK en aval) ;
- une toxicité ophtalmologique, qui a conduit à l'arrêt du développement de certains inhibiteurs de MEK et qui était, quant à elle, moins prévisible et plus difficile à expliquer. Les effets indésirables connus au niveau ophtalmologique sont la survenue d'occlusions veineuses rétinienne, de chorioretinopathies séreuses (111).

## 4.5 Inhibiteurs de ERK

Lorsque des résistances aux inhibiteurs de B-Raf ont lieu, la voie MAPK est réactivée à 80 % par différents mécanismes. C'est à ce moment-là que les inhibiteurs de ERK peuvent jouer un rôle, leur inhibition étant situé en aval de la cascade de signalisation (112).

Contrairement aux inhibiteurs de B-Raf ou MEK, la plupart des inhibiteurs de ERK sont toujours en études préclinique ou en études de phase I. Leur combinaison avec des inhibiteurs de b-Raf est particulièrement intéressante, de par leurs effets mais aussi car la toxicité est moindre qu'en monothérapie (48). Nous ne savons pas aujourd'hui si ces associations avec des inhibiteurs de Erk seront supérieure à l'association inhibiteur de B-Raf / inhibiteur de MEK (112).

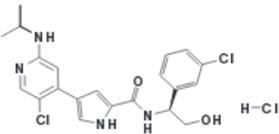
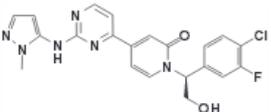
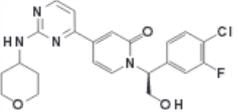
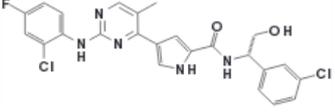
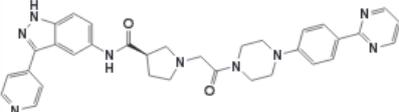
Drug	Structure	Selected Ongoing Clinical trials <sup>a</sup>	Status
Ulixertinib (BVD-523)		Advanced malignancies AML or Myelodysplastic Syndrome (MDS)	Recruiting Phase 1 (NCT01781429) Recruiting Phase 1/2 (NCT02296242)
GDC-0994 (RG-7842)		Locally advanced or metastatic solid tumors Combination with Cobimetinib for solid tumors in patients who have failed in standard therapy	Recruiting Phase 1 (NCT01875705) Not yet recruiting Phase 1 (NCT02457793)
(S)-14 k		Preclinical	N/A
VTX11e		Preclinical	N/A
SCH772984		Preclinical	N/A

Tableau 7 : Les inhibiteurs de ERK (65)

#### 4.5.1 L'ulixertinib

C'est une nouvelle petite molécule, à l'étude dans des essais cliniques de phase I. L'ulixertinib aussi appelé BVD-523, inhibe de façon sélective et réversible ERK1 et ERK2, ce qui entraîne une inhibition de la transduction de signal, la prolifération cellulaire ainsi que leur survie, propre au blocage de la voie MAPK. L'ulixertinib peut également inhiber à lui seul la croissance d'une tumeur (113).

BVD-523 est efficace dans plusieurs modèles qui montrent une résistance intrinsèque ou acquise à d'autres inhibiteurs de la voie MAPK. Il empêche la croissance de cellules cultivées pour leur résistance au dabrafénib, tramétinib, ou à la combinaison des deux. De plus, ulixertinib inhibe la croissance des cellules sauvages et une lignée cellulaire résistante.

Des études précliniques et cliniques aideront à élucider comment BVD-523 peut être utilisé comme un nouvel agent dans des stratégies thérapeutiques MAPK Kinase, y compris pour les patients qui n'ont pas continué le traitement en raison du phénomène de résistance intrinsèque ou acquise (113).

Les associations avec des inhibiteurs de ERK font l'état d'une demande de brevet (99) : « L'invention concerne de manière générale des combinaisons synergiques des inhibiteurs de MEK et les inhibiteurs de ERK ayant une activité anti-cancéreuse qui sont administrés en combinaison inhibe la croissance des cellules cancéreuses. Les combinaisons et procédés de l'invention peuvent être utiles dans le traitement de troubles hyperprolifératifs tels que le cancer. Les compositions peuvent inhiber la croissance tumorale chez les mammifères, et peuvent être utiles pour le traitement de patients atteints d'un cancer humain. »

La combinaison avec des inhibiteurs de B-raf pourrait minimiser des effets secondaires et retarder le début de résistance (114).

## 4.6 Associations

Le développement de ces nouvelles molécules appartient le plus souvent à des laboratoires privés, qui engagent et génèrent les études cliniques. C'est pourquoi certaines associations sont possibles et d'autres non (différents fabricants). L'implication de laboratoires entraîne également des divergences en termes d'intérêts financiers.

Il est important de rappeler que l'innovation semble aujourd'hui reconnue par tous les acteurs publics et privés, mais son financement reste une contrainte majeure. La créativité (scientifique, technologique, organisationnelle, etc.) est au cœur de l'innovation, mais l'argent reste le nerf de la guerre (115).

Les différentes associations étudiées mélangent un inhibiteur de B-Raf muté V600E et un inhibiteur de MEK. Ci-dessous deux exemples d'associations les plus fréquemment retrouvées.

- **Vemurafenib (V) + cobimetinib (C) (anti B-Raf V600E + anti MEK)**

L'étude coBRIM de phase III a montré une amélioration significative de la survie sans progression chez des patients atteints d'un mélanome métastatique traités par V + C en comparaison à V + placebo (P) (HR : 0,51 ; IC95 % : 0,39—0,68,  $p < 0,001$ ) (116), (117).

- **dabrafénib + Tramétinib (anti B-Raf V600E + anti MEK)**

L'essai de phase III Combi-D, randomisant l'association dabrafénib + tramétinib versus dabrafénib seul, publié en 2014, mettait en évidence une PFS en faveur du bras d'association : 9,3 mois pour dabrafénib + tramétinib versus 8,8 mois pour le dabrafénib seul (HR : 0,75 ; IC 95 % : 0,57-0,99 ;  $p = 0,03$ ). **Le taux de réponse global était de 67% dans le bras d'association versus 51% dans le bras monothérapie** (118).

Les données actualisées ont récemment été publiées avec une médiane de survie globale de 25,1 mois dans le bras d'association versus 18,7 mois dans le groupe dabrafénib seul. Le taux de survie globale était de 74 % à 1 an et de 51 % à 2 ans dans le groupe dabrafénib + tramétinib versus 68 % et 42 %, respectivement dans le groupe dabrafénib seul (119). Des études évaluant l'association d'immunothérapies avec le dabrafénib et tramétinib sont en cours.

## 4.7 Suivi thérapeutique

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP), ou monitoring thérapeutique des médicaments (therapeutic drug monitoring, TDM) vise à mesurer les concentrations sanguines et à individualiser les posologies en conséquence, afin d'optimiser l'exposition circulante des agents thérapeutiques. Il appartient peu à la culture oncologique, même s'il a été proposé depuis plusieurs décennies pour certains cytostatiques et s'il est couramment pratiqué pour le méthotrexate ou le 5-fluorouracile. Pourtant, de nombreux arguments convergent pour désigner les petites molécules inhibitrices de protéines kinases comme d'excellents candidats à une individualisation posologique basée sur le suivi des concentrations (120).

## 5 Comparaison des inhibiteurs BRAF / MEK

### 5.1 Anti BRAF VS anti MEK

Tableau comparatif des quatre molécules les plus utilisées aujourd'hui dans le traitement du mélanome métastatique, comprenant deux inhibiteurs de B-Raf (vémurafénib, dabrafénib) et deux inhibiteurs de MEK ( tramétinib, cobimétinib)

MOLECULES	Vémurafénib (ZELBORAF)	Dabrafénib ( TAFINLAR)	Tramétinib	Cobimétinib ATU
FORME	Comprimé 240 mg	Gélules de 50 ou 70 mg	Comprimé 0,5mg conservation entre +2 et +8 °C	Comprimé de 20 mg
POSOLOGIE	960 mg en 2f/ jour	150 mg en 2f/jour	2mg 1 prise /jour	60 mg 1f/jour 21 jours /28
CONSEILS DE PRISE	Pendant les repas (↗ de la biodisponibilité)	Distance des repas (1h avant ou 2 h apres)	Distance des repas (1h avant ou 2 h apres)	
METABOLISATION	CYP3A4	CYP 2C8 et 3A4		CYP 3A4
PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES	Cutanés (apparition de cancer cutané )  asthénie	cutanés	Cutanés  toxicité ophtalmologique (chotiorétinopathie)  HTA  diarrhées	Cutanés  toxicité ophtalmologique
Traitement	Seul ou en association	Association avec tramétinib	Seul ou en association (++)	Association vémurafénib

Tableau 8 : Comparatif et récapitulatif de deux inhibiteurs de B-Raf ( vémurafénib, dabrafénib) avec deux inhibiteurs de MEK (tramétinib, cobimétinib)

## 5.2 Anti-BRAF seul VS anti-BRAF + anti-MEK

- Comparaison vémurafénib seul VS association dabrafénib/tramétinib

Un second essai de phase III, COMBI-V, a comparé deux groupes de patients, l'un traité par dabrafénib et tramétinib, l'autre traité par vémurafénib seul. Cet essai confirme aussi la supériorité de l'association anti-BRAF + anti-MEK par rapport à l'anti-BRAF seul, avec une médiane de survie globale de 26 mois, un taux de survie globale de 73 % à 1an et de 51 % à 2 ans. Concernant le profil de toxicité, la survenue de carcinomes épidermoïdes était significativement plus faible dans le bras BRAFi + MEKi versus le bras de traitement par BRAFi seul (2 % versus 9 %), alors que la fièvre (67).

- comparaison vémurafénib seul VS vémurafénib / cobimétinib

Les résultats récemment actualisés d'un autre essai de phase III, CoBRIM, ont également montré des taux de réponse supérieurs obtenus avec l'association cobimétinib + vémurafénib par rapport à vémurafénib seul. Le taux de réponse global était de 68 % dans le groupe recevant l'association versus 45 % dans le groupe vémurafénib seul. La médiane de survie globale était de 22,3 mois dans le bras association versus 17,4 mois pour la monothérapie. Le taux de survie globale était de 75 % à 1 an et de 48 % à 2 ans (121).

L'association d'un inhibiteur de BRAF à un inhibiteur de MEK (tramatinib) semble réduire le développement de lésions cutanées et donc d'améliorer la tolérance du traitement et la qualité de vie pour les patients (122).

## 5.3 Perspectives

Actuellement les perspectives d'évolution de ces traitements reposent sur des associations d'inhibiteurs agissant sur différentes cibles de la cascade des MAPK. L'émergence de nouvelles molécules pourraient encore bousculer les connaissances actuelles. Notamment avec les « paradox breakers », cette nouvelle génération d'anti-B-Raf capable d'éviter le phénomène de résistance acquise pour les patients porteur d'une mutation sur Ras.

De nombreux projets de recherche sont en cours afin d'essayer de développer de nouveaux traitements du mélanome métastatique. Actuellement les recherches se dirigent soit vers les propriétés immunogènes des cellules du mélanome et développent des antigènes spécifiques exprimés à la surface pour développer des protocoles d'immunisation. Ou bien sur les altérations génétiques et les modifications des voies de signalisation au sein des cellules du mélanome pour identifier des cibles thérapeutiques efficaces et spécifiques au mélanome.

Le suivi des molécules commercialisées ou en études permettra de connaître plus précisément la survie à 5 ans des patients atteints de mélanome métastatique. On pourrait également envisager d'autres associations.

## 6 Conclusions

L'émergence de ces nouveaux médicaments représente les progrès de ces dernières années en oncodermatologie. En effet, l'identification d'anomalies génétiques, entre autres, a permis de mettre en avant des nouvelles cibles thérapeutiques pouvant aboutir à un traitement personnalisé des patients atteints de mélanome métastatique.

Ces nouvelles thérapies ciblées sont un grand espoir pour le pronostic des patients pouvant en bénéficier mais posent un certain nombre de problèmes : le recul sur les nouvelles molécules est faible et le nombre de patients traités est pour l'instant limité, les indications étant souvent restreintes. De ce fait, les effets indésirables sont relativement difficiles à appréhender et à prendre en charge. Il est donc important de documenter ces effets indésirables lorsqu'ils surviennent et d'étudier leur évolution à travers des cas concrets pour mieux appréhender la prise en charge globale des patients.

De plus l'apparition de résistances entraîne une mise en garde quant à l'évolution de la qualité de vie des patients, mais cela semble aujourd'hui possible à contrer via des associations d'inhibiteurs visant différentes cibles de la cascade des MAPK Kinases. L'association d'un inhibiteur de B-Raf et d'un inhibiteur de MEK semble supérieure aux autres monothérapies étudiées, permettant ainsi d'améliorer la tolérance et la qualité de vie des patients. Cependant les effets indésirables restent une contrainte majeure à l'utilisation de ces traitements.

Les cliniciens continuent activement les recherches sur cette voie et plusieurs molécules sont actuellement en essais préclinique et clinique de phase I, II et III. La recherche de méthodes permettant de sélectionner les patients répondeurs ou non à ces molécules est également une priorité dans le domaine de la thérapie ciblée qui pourrait devenir une thérapie individualisée.

Ces médicaments ne sont plus réservés à l'usage hospitalier et certains sont disponibles en ville, c'est pourquoi ils doivent être connus des pharmaciens d'officine pour le profil d'effets indésirables particulier auxquels ils exposent le patient. Ainsi, le pharmacien peut intervenir à différents niveaux de prévention comme la sensibilisation au dépistage, les mesures préventives contre les UV, mais aussi dans la connaissance de ces nouveaux traitements, de leur profil de tolérance et de conseils associés adaptés lui permettra de jouer un rôle important dans la prise en charge des patients atteints de mélanome.

NOM et Prénom : POUPON Océane

TITRE DE LA THESE

Les nouveaux inhibiteurs de la voie  
MAPK ( BRAF / MEK / ERK ) utilisés dans  
Le Traitement du Mélanome

28 AVR. 2016

Rennes, le 25/04/16  
Le Président de thèse : D. GILOT  
  
Le Directeur de thèse : D. GILOT  


VU et Permis d'imprimer  
Le Président de l'Université de Rennes 1.

  
D. ALIS

## Bibliographie

1. Les données - Institut National Du cancer [Internet]. [cité 10 mars 2016]. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-thematiques/29-incidence-mortalite/37-melanomes-cutanes.html>
2. Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. *Ann Dermatol Vénéréologie*. oct 2009;136:S247-51.
3. Cichorek M, Wachulska M, Stasiewicz A, Tymińska A. Skin melanocytes: biology and development. *Adv Dermatol Allergol*. 2013;1:30-41.
4. Le mélanocyte et la pigmentation - [Biologie de la peau] [Internet]. [cité 10 mars 2016]. Disponible sur: <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article12>
5. TRANSDISCIPLINAIRES IM. Item 149—Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques: mélanomes. In: *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2008. p. F147–F153.
6. Haute Autorité de Santé - Stratégie de diagnostic précoce du mélanome [Internet]. [cité 2 mai 2016]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_452354/fr/strategie-de-diagnostic-precoce-du-melanome](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_452354/fr/strategie-de-diagnostic-precoce-du-melanome)
7. Diagnostic histopathologique du mélanome primaire en 2011, et après ? - *revmed* [Internet]. [cité 28 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.revmed.ch/rms/2011/RMS-289/Diagnostic-histopathologique-du-melanome-primaire-en-2011-et-apres>
8. Les stades du cancer - Mélanomes de la peau | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 19 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanomes-de-la-peau/Les-stades-du-cancer>
9. OMS | Les effets connus des UV sur la santé [Internet]. WHO. [cité 28 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/uv/faq/uvhealthfac/fr/>
10. collège des enseignants de dermatologie de France. *DERMATOLOGIE, connaissances et pratique*. Elsevier Masson; 2011.
11. Descamps V. Mélanome: du gène à la clinique. *Images En Dermatol*. 2011;4(2):43–46.
12. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*. juin 2015;161(7):1681-96.
13. Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, Brandhuber BJ, Anderson DJ, Alvarado R, et al. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature*. 18 mars 2010;464(7287):431-5.
14. Maertens O, Johnson B, Hollstein P, Frederick DT, Cooper ZA, Messiaen L, et al. Elucidating Distinct Roles for NF1 in Melanomagenesis. *Cancer Discov*. 3 janv 2013;3(3):338-49.

15. Berger MF, Hodis E, Heffernan TP, Deribe YL, Lawrence MS, Protopopov A, et al. Melanoma genome sequencing reveals frequent PREX2 mutations. *Nature*. 9 mai 2012;485(7399):502-6.
16. Shtivelman E, Flaherty KT, Fisher DE. MOLECULAR MODEL OF MELANOMA. [cité 1 mai 2016]; Disponible sur: <http://newmelanoma2.pbworks.com/w/file/attach/64777808/MMM%20-19%20CE%20final.pdf>
17. Dalle S, Martin-Denavit T, Thomas L. Hypervariabilité génotypique des mélanomes: un défi thérapeutique. *MS Médecine Sci*. 2006;22(2):178–182.
18. Xie F, Xie T, Song Q, Xia S, Li H. Analysis of association between sunscreens use and risk of malignant melanoma. *Int J Clin Exp Med*. 15 févr 2015;8(2):2378-84.
19. Zghal M, Bhourri A, Jellouli A-E, Triki S, Fazaa B. Sommes-nous protégés par les crèmes solaires ? *Ann Dermatol Vénérologie*. déc 2013;140(12):S502-3.
20. Schalka S, Dos Reis VMS, Cucé LC. The influence of the amount of sunscreen applied and its sun protection factor (SPF): evaluation of two sunscreens including the same ingredients at different concentrations. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1 août 2009;25(4):175-80.
21. Phillips TJ, Bhawan J, Yaar M, Bello Y, LoPiccolo D, Nash JF. Effect of daily versus intermittent sunscreen application on solar simulated UV radiation?induced skin response in humans. *J Am Acad Dermatol*. oct 2000;43(4):610-8.
22. Nicol I, Gaudy C, Gouvernet J, Richard MA, Grob JJ. Skin Protection by Sunscreens Is Improved by Explicit Labeling and Providing Free Sunscreen. *J Invest Dermatol*. janv 2007;127(1):41-8.
23. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced Melanoma After Regular Sunscreen Use: Randomized Trial Follow-Up. *J Clin Oncol*. 20 janv 2011;29(3):257-63.
24. La Journée de prévention et de dépistage des mélanomes - Détection précoce des cancers de la peau | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 28 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Detection-precoce-des-cancers-de-la-peau/Journee-du-SNDV>
25. Mackie R, Freudenberger T, Aitchison TC. Originally published as Volume 2, Issue 8661 PERSONAL RISK-FACTOR CHART FOR CUTANEOUS MELANOMA. *The Lancet*. 26 août 1989;334(8661):487-90.
26. Keller B, Schmid-Grendelmeier P, Dummer R, Burg G. Pour la prévention du mélanome malin. *Bull Médecins Suisses*. 2000;81:991–997.
27. Négrier S, Saiag P, Guillot B, Verola O, Avril M-F, Bailly C, et al. Recommandations pour la Pratique Clinique: Standards, Options et Recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané MO Texte court. In: *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Elsevier Masson; 2005. p. 79–85.
28. Guillot B, amarger S, Avril M-F, bedane C, Cupissol D, Dréno B. chimiothérapie et

immunothérapie du mélanome. espaces 34. 2006. (espace science).

29. Levy A, Guitera P, Kerob D, Ollivaud L, Archimbaud A, Dubertret L, et al. Hypersensibilité à la dacarbazine chez les malades traités pour mélanome métastatique. In: *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* [Internet]. Elsevier; 2006 [cité 27 mars 2016]. p. 157–160. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963806708687>
30. Slimano F, Roessle C, Blanc C, De Maleissye M-F, Bauler S. Actualités dans la prévention et la prise en charge du mélanome : implications et enjeux pour le pharmacien. *Ann Pharm Fr* [Internet]. [cité 24 mars 2016]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003450916000183>
31. Cupissol D, Sassolas B, Combemale P, Modiano P, Bedane C, Derrey S, et al. Traitements systémiques de première et de deuxième lignes des patients atteints d'un mélanome cutané métastatique (hors métastase cérébrale) : Recommandations nationales françaises. *Oncologie*. févr 2014;16(2-3):137-47.
32. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ, et al. Fotemustine Compared With Dacarbazine in Patients With Disseminated Malignant Melanoma: A Phase III Study. *J Clin Oncol*. 15 mars 2004;22(6):1118-25.
33. Lièvre A, Laurent-Puig P. La voie de signalisation RAS/MAPK. *Cancéro Dig* [Internet]. 2010 [cité 20 mars 2016];11(1). Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/30747>
34. Serrone L, Hersey P. the chemoresistance of human malignant melanoma : an update. 1999;9:51-8.
35. Jansen B, Wacheck V, Heere-Ress E, Schlagbauer-Wadl H, Hoeller C, Lucas T, et al. Chemosensitisation of malignant melanoma by BCL2 antisense therapy. *Lancet Lond Engl*. 18 nov 2000;356(9243):1728-33.
36. Loirat D, Le Tourneau C. Immunothérapie anticancer : les molécules immunomodulatrices en développement clinique. *Oncologie*. sept 2015;17(9):379-89.
37. Davey RJ, Westhuizen A van der, Bowden NA. Metastatic melanoma treatment: Combining old and new therapies. *Crit Rev Oncol Hematol*. févr 2016;98:242-53.
38. Gennigens C, Sautois B, Rorive A, Fillet G, Jerusalem G. Actualites therapeutiques en oncologie: l'essor des therapeutiques cibles. *Rev Médicale Liège*. 2007;62(5-6, May-Jun):391–8.
39. Immunothérapie - Mélanomes de la peau | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 27 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanomes-de-la-peau/Immunotherapie>
40. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, et al. Paroxetine for the Prevention of Depression Induced by High-Dose Interferon Alfa. *N Engl J Med*. 29 mars 2001;344(13):961-6.

41. Laforest M. Le traitement pharmacologique du mélanome cutané métastatique. Pharmactuel [Internet]. 28 sept 2014 [cité 27 mars 2016];46(2). Disponible sur: <http://www.pharmactuel.com/pharmactuel/index.php/pharmactuel/article/view/904>
42. Quintin-Colonna F, Montier Y, Pere H, Sandoval F, Merillon N, Freyburger L, et al. IMMUNOTHÉRAPIE DES CANCERS. 2009 [cité 30 mars 2016]; Disponible sur: <http://documents.irevues.inist.fr/handle/2042/48015>
43. Lutzky J. New therapeutic options in the medical management of advanced melanoma. Semin Cutan Med Surg. déc 2010;29(4):249-57.
44. Mélanome : une nouvelle ère thérapeutique - revmed [Internet]. [cité 28 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.revmed.ch/rms/2011/RMS-296/Melanome-une-nouvelle-ere-therapeutique>
45. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. Science. 1996;271(5256):1734–1736.
46. Tout savoir sur : LES NOUVEAUX TRAITEMENTS DU MELANOME METASTATIQUE : THERAPIES CIBLEES ET IMMUNOTHERAPIES MISE AU POINT DU DERMATOLOGUE [Internet]. Syndicat National des Dermatologues-Vénérologues. [cité 24 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.syndicatdermatos.org/dossier/les-nouveaux-traitements-du-melanome-metastatique-therapies-ciblees-et-immunotherapies/>
47. Berthe A, Roussel A, Quereux G, Dreno B, Thomare P. Étude d'une cohorte de patients atteints de mélanome métastatique et traités par ipilimumab. Pharm Hosp Clin. juin 2013;48(2):77-87.
48. Ribas A, Camacho LH, Lopez-Berestein G, Pavlov D, Bulanhagui CA, Millham R, et al. Antitumor Activity in Melanoma and Anti-Self Responses in a Phase I Trial With the Anti-Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4 Monoclonal Antibody CP-675,206. J Clin Oncol. 12 oct 2005;23(35):8968-77.
49. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. Eur J Cancer. févr 2016;54:139-48.
50. KEYTRUDA (pembrolizumab) : nouveau principe actif dans l'immunothérapie du mélanome avancé [Internet]. [cité 30 mars 2016]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/18379/keytruda\\_pembrolizumab\\_nouveau\\_principe\\_actif\\_dans\\_l\\_immunotherapie\\_du\\_melanome\\_avance/](https://www.vidal.fr/actualites/18379/keytruda_pembrolizumab_nouveau_principe_actif_dans_l_immunotherapie_du_melanome_avance/)
51. OPDIVO (nivolumab) : nouveau principe actif dans la prise en charge du mélanome avancé [Internet]. [cité 30 mars 2016]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/15685/opdivo\\_nivolumab\\_nouveau\\_principe\\_actif\\_dans\\_la\\_prise\\_en\\_charge\\_du\\_melanome\\_avance/](https://www.vidal.fr/actualites/15685/opdivo_nivolumab_nouveau_principe_actif_dans_la_prise_en_charge_du_melanome_avance/)
52. YERVOY 5 mg/ml sol diluer p perf - Vidal.fr [Internet]. [cité 28 avr 2016]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/Medicament/yervoy-108942-effets\\_indesirables.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/yervoy-108942-effets_indesirables.htm)

53. OPDIVO 10 mg/ml sol diluer p perf - Vidal.fr [Internet]. [cité 28 avr 2016]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/Medicament/opdivo-157963-effets\\_indesirables.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/opdivo-157963-effets_indesirables.htm)
54. KEYTRUDA 50 mg pdre p sol diluer p perf - Vidal.fr [Internet]. [cité 28 avr 2016]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/Medicament/keytruda-160195-effets\\_indesirables.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/keytruda-160195-effets_indesirables.htm)
55. Ostankovitch M, Buzyn A, Gnjjatic S, Choppin J, Guillet J-G. Immunité antitumorale et perspectives d'immunothérapie. *Médecine Thérapeutique*. 16 déc 1997;3(9):727-33.
56. Chouaib S, Hage FE, Benlalam H, Mami-Chouaib F. Immunothérapie du cancer: espoirs et réalités. *MS Médecine Sci*. 2006;22(8-9):755–759.
57. Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. janv 2003;3(1):11-22.
58. Charles J, Martel C, de Fraipont F, Leccia M-T, Robert C, Busser B. Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de BRAF. *Ann Dermatol Vénérologie*. nov 2014;141(11):671-81.
59. Hantraye B, Leroux A, Clere N. Les inhibiteurs de tyrosine kinase. *Actual Pharm*. déc 2015;54(551):22-7.
60. Capovilla M. Effets secondaires carcinogènes et résistances aux thérapies ciblées anti-BRAF. *Ann Pathol*. déc 2013;33(6):375-85.
61. Mansi L, Viel E, Curtit E, Medioni J, Le Tourneau C. Ciblage de la voie de signalisation RAS pour le traitement des cancers. *Bull Cancer (Paris)*. sept 2011;98(9):1019-28.
62. Smalley KSM, Eisen TG. Farnesyl transferase inhibitor SCH66336 is cytostatic, pro-apoptotic and enhances chemosensitivity to cisplatin in melanoma cells. *Int J Cancer*. 10 juin 2003;105(2):165-75.
63. Niessner H, Beck D, Sinnberg T, Lasithiotakis K, Maczey E, Gogel J, et al. The Farnesyl Transferase Inhibitor Lonafarnib Inhibits mTOR Signaling and Enforces Sorafenib-Induced Apoptosis in Melanoma Cells. *J Invest Dermatol*. févr 2011;131(2):468-79.
64. Robert C, Mateus C. Traitement du mélanome par les inhibiteurs de BRAF. *Corresp En Onco-Théranostic*. 2012;1:24–28.
65. Uehling DE, Harris PA. Recent progress on MAP kinase pathway inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 1 oct 2015;25(19):4047-56.
66. Vémurafénib - Vidal.fr [Internet]. [cité 9 avr 2016]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/23404/vemurafenib/>
67. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med*. 30 juin 2011;364(26):2507-16.

68. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, et al. Survival in BRAF V600–Mutant Advanced Melanoma Treated with Vemurafenib. *N Engl J Med*. 23 févr 2012;366(8):707-14.
69. Rey J-B. L'essentiel sur.... *J Pharm Clin*. 1 sept 2013;32(3):192-192.
70. Ducassou A, David I, Delannes M, Chevreau C, Sibaud V. Radiosensibilisation induite par le vémurafénib. *Cancer/Radiothérapie*. juill 2013;17(4):304-7.
71. Sibaud V, Vigarios E. Toxicités orales des thérapies ciblées anticancéreuses. *Médecine Buccale Chir Buccale*. juill 2015;21(3):149-55.
72. Axel Hauschild J-JG. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 380:358-365. *Lancet*. 2012;380(9839):358-65.
73. PAGÈS C, CHAMI I, LEBBÉ C. Révolutions thérapeutiques dans le mélanome avancé. [cité 21 avr 2016]; Disponible sur: <http://www.jird.info/wp-content/uploads/2016/01/04.pdf>
74. Tafinlar® | GSK Canada [Internet]. [cité 1 mai 2016]. Disponible sur: <http://ca.gsk.com/fr-ca/produits/tafinlar/>
75. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al. BAY 43-9006 Exhibits Broad Spectrum Oral Antitumor Activity and Targets the RAF/MEK/ERK Pathway and Receptor Tyrosine Kinases Involved in Tumor Progression and Angiogenesis. *Cancer Res*. 10 janv 2004;64(19):7099-109.
76. Wellbrock C, Hurlstone A. BRAF as therapeutic target in melanoma. *Biochem Pharmacol*. 1 sept 2010;80(5):561-7.
77. Flaherty KT, Redlinger M, Schuchter LM, Lathia CD, Weber BL, O'Dwyer PJ. Phase I/II, pharmacokinetic and pharmacodynamic trial of BAY 43-9006 alone in patients with metastatic melanoma. *ASCO Meet Abstr*. 6 janv 2005;23(16\_suppl):3037.
78. Flaherty KT, Schiller J, Schuchter LM, Liu G, Tuveson DA, Redlinger M, et al. A Phase I Trial of the Oral, Multikinase Inhibitor Sorafenib in Combination with Carboplatin and Paclitaxel. *Clin Cancer Res*. 8 janv 2008;14(15):4836-42.
79. Flaherty KT, Lee SJ, Schuchter LM, Flaherty LE, Wright JJ, Leming PD, et al. Final results of E2603: A double-blind, randomized phase III trial comparing carboplatin (C)/paclitaxel (P) with or without sorafenib (S) in metastatic melanoma. *ASCO Meet Abstr*. 20 mai 2010;28(15\_suppl):8511.
80. Schneider M. Thérapeutiques ciblées dans le mélanome malin. *Oncologie*. déc 2006;8(10):932-4.
81. Escudier B, Szczylik C, Eisen T, Stadler WM, Schwartz B, Shan M, et al. Randomized phase III trial of the Raf kinase and VEGFR inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced

renal cell carcinoma (RCC). ASCO Meet Abstr. 6 janv 2005;23(16\_suppl):LBA4510.

82. Vauzy A, Tournigand PC, Pastré J, Israël-Biet D, Sanchez O, Boussion H, et al. TOXICITÉS DES THÉRAPIES CIBLÉES PAR ORGANE. Rev Annu Biling [Internet]. 2015 [cité 30 avr 2016]; Disponible sur: <http://www.tao-meeting.com/assets/files/revue-tao/CTM-Journal-3-1115-WEB-par-page.pdf>
83. Huang T, Karsy M, Zhuge J, Zhong M, Liu D. B-Raf and the inhibitors: from bench to bedside. J Hematol Oncol. 2013;6(1):30.
84. LGX818 in Combination With Agents (MEK162; BKM120; LEE011; BGJ398; INC280) in Advanced BRAF Melanoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 9 mai 2016]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01820364?term=encorafenib&rank=1>
85. Robert C, Sibaud V, Mateus C, Cherpelis BS. Advances in the Management of Cutaneous Toxicities of Targeted Therapies. Semin Oncol. avr 2012;39(2):227-40.
86. Zimmer L, Hillen U, Livingstone E, Lacouture ME, Busam K, Carvajal RD, et al. Atypical Melanocytic Proliferations and New Primary Melanomas in Patients With Advanced Melanoma Undergoing Selective BRAF Inhibition. J Clin Oncol. 1 juill 2012;30(19):2375-83.
87. ROBERT C. Prise en charge thérapeutique du mélanome métastatique: nouveaux traitements et perspectives. [cité 10 avr 2016]; Disponible sur: [http://www.jird.info/wp-content/uploads/2011/05/Table\\_Ronde\\_Robert.pdf](http://www.jird.info/wp-content/uploads/2011/05/Table_Ronde_Robert.pdf)
88. Sibaud V, Lamant L, Maisongrosse V, Delord J-P. Effets indésirables cutanés des inhibiteurs de BRAF : revue systématique. Ann Dermatol Vénéréologie. août 2013;140(8-9):510-20.
89. Peuvrel L, Brocard A, Quéreux G, Saint-Jean M, Khammari A, Dréno B. Toxicité cutanée sévère apparue sous vémurafénib. Ann Dermatol Vénéréologie. déc 2014;141(12, Supplement):S272-3.
90. Basile KJ, Le K, Hartsough EJ, Aplin AE. Inhibition of mutant BRAF splice variant signaling by next-generation, selective RAF inhibitors. Pigment Cell Melanoma Res. mai 2014;27(3):479-84.
91. Zhang C, Spevak W, Zhang Y, Burton EA, Ma Y, Habets G, et al. RAF inhibitors that evade paradoxical MAPK pathway activation. Nature. 14 oct 2015;526(7574):583-6.
92. Liu L, Lee MR, Kim JL, Whittington DA, Bregman H, Hua Z, et al. Purinylpyridinylamino-based DFG-in/ $\alpha$ C-helix-out B-Raf inhibitors: Applying mutant versus wild-type B-Raf selectivity indices for compound profiling. Bioorg Med Chem. 15 mai 2016;24(10):2215-34.
93. Le K, Blomain E, Rodeck U, Aplin AE. Selective RAF inhibitor impairs ERK1/2 phosphorylation and growth in mutant NRAS, vemurafenib-resistant melanoma cells. Pigment Cell Melanoma Res. juill 2013;26(4):509-17.
94. Rousseau pour l'Aerio B. Mécanismes de résistances aux inhibiteurs de RAF : revue de la littérature. Oncologie. janv 2012;14(1):2-4.

95. Poulikakos PI, Zhang C, Bollag G, Shokat KM, Rosen N. RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. *Nature*. 18 mars 2010;464(7287):427-30.
96. Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, Bollag G, Spleiss O, et al. RAS Mutations in Cutaneous Squamous-Cell Carcinomas in Patients Treated with BRAF Inhibitors. *N Engl J Med*. 19 janv 2012;366(3):207-15.
97. Nazarian R, Shi H, Wang Q, Kong X, Koya RC, Lee H, et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature*. 16 déc 2010;468(7326):973-7.
98. Villanueva J, Vultur A, Lee JT, Somasundaram R, Fukunaga-Kalabis M, Cipolla AK, et al. Acquired Resistance to BRAF Inhibitors Mediated by a RAF Kinase Switch in Melanoma Can Be Overcome by Cotargeting MEK and IGF-1R/PI3K. *Cancer Cell*. 14 déc 2010;18(6):683-95.
99. Geary N. Understanding synergy. *AJP Endocrinol Metab*. 1 févr 2013;304(3):E237-53.
100. Solit DB, Garraway LA, Pratilas CA, Sawai A, Getz G, Basso A, et al. BRAF mutation predicts sensitivity to MEK inhibition. *Nature*. 19 janv 2006;439(7074):358-62.
101. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 12 juill 2012;367(2):107-14.
102. Larkin JMG, Yan Y, McArthur GA, Ascierto PA, Liskay G, Maio M, et al. Update of progression-free survival (PFS) and correlative biomarker analysis from coBRIM: Phase III study of cobimetinib (cobi) plus vemurafenib (vem) in advanced BRAF-mutated melanoma. *ASCO Meet Abstr*. 20 mai 2015;33(15\_suppl):9006.
103. R Mandal SB. Stamping out RAF and MEK1/2 to inhibit the ERK1/2 pathway: an emerging threat to anticancer therapy. *Oncogene*. 2015;
104. Johnson DB, Puzanov I. Treatment of NRAS-Mutant Melanoma. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. avr 2015 [cité 30 avr 2016];16(4). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11864-015-0330-z>
105. Georgina V Long DS. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: A multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9992).
106. Carvajal RD, Sosman JA, Quevedo J, et al. Effect of selumetinib vs chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: A randomized clinical trial. *JAMA*. 18 juin 2014;311(23):2397-405.
107. Kirkwood JM, Bastholt L, Robert C, Sosman J, Larkin J, Hersey P, et al. Phase II, Open-Label, Randomized Trial of the MEK1/2 Inhibitor Selumetinib as Monotherapy versus Temozolomide in Patients with Advanced Melanoma. *Clin Cancer Res*. 15 janv 2012;18(2):555-67.
108. Caroline Robert RD. Selumetinib plus dacarbazine versus placebo plus dacarbazine as first-line treatment for BRAF-mutant metastatic melanoma: A phase 2 double-blind randomised

study. *Lancet Oncol.* 2013;14(8).

109. Coutu A, Farguette F, Jeannin G, Chiambaretta F. Chorioretinopathie séreuse multifocale secondaire à l'utilisation des inhibiteurs MEK : illustration et exemple de prise en charge à travers 2 cas. *J Fr Ophtalmol.* janv 2016;39(1):55-63.
110. Prado CMM, Bekaii-Saab T, Doyle LA, Shrestha S, Ghosh S, Baracos VE, et al. Skeletal muscle anabolism is a side effect of therapy with the MEK inhibitor: selumetinib in patients with cholangiocarcinoma. *Br J Cancer.* 8 mai 2012;106(10):1583-6.
111. Neuzillet C, Tijeras-Raballand A, Hammel P, Raymond E, Faivre S. Inhibition de la voie de MEK. *Lett Cancérologue.* 2012;21:334-344.
112. González-Cao M, Rodón J, Karachaliou N, Sánchez J, Santarpia M, Viteri S, et al. Other targeted drugs in melanoma. *Ann Transl Med [Internet].* oct 2015 [cité 30 avr 2016];3(18). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4630555/>
113. Germann U, Furey B, Roix J, Markland W, Hoover R, Aronov A, et al. Abstract 4693: The selective ERK inhibitor BVD-523 is active in models of MAPK pathway-dependent cancers, including those with intrinsic and acquired drug resistance. *Cancer Res.* 8 janv 2015;75(15 Supplement):4693-4693.
114. Thakur MD, Salangsang F, Landman AS, Sellers WR, Pryer NK, Levesque MP, et al. Modelling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance. *Nature.* 14 févr 2013;494(7436):251-5.
115. Heraud J-A, Lachmann J. L'évolution du système de recherche et d'innovation : ce que révèle la problématique du financement dans le cas français. *Innovations.* 29 janv 2015; (46):9-32.
116. Dréno B, Bartley K, Ascierto PA, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Évaluation de la qualité de vie (QdV) chez des patients atteints d'un mélanome métastatique traités par vemurafenib (V) et cobimetinib (C). *Ann Dermatol Vénéréologie.* déc 2015;142(12):S648.
117. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 13 nov 2014;371(20):1867-76.
118. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med.* 13 nov 2014;371(20):1877-88.
119. Georgina V Long DS. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: A multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9992).
120. Buclin T, Csajka C, Guiducci C, Decosterd LA. Suivi thérapeutique pharmacologique des inhibiteurs de protéines kinases. *Innov Thérapeutiques En Oncol.* 2015;1(1):12-23.

121. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Larkin J, Liskay G, Maio M, et al. coBRIM: a phase 3, double-blind, placebo-controlled study of vemurafenib versus vemurafenib + cobimetinib in previously untreated BRAFV600 mutation–positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma (NCT01689519). *J Transl Med.* 2015;13(1):1-2.
122. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med.* nov 2012;367(18):1694-703.
123. Dermato-info.fr C de rédaction S. Site grand public de la Société Française de Dermatologie [Internet]. 2016 [cité 25 avr 2016]. Disponible sur: [http://dermato-info.fr/article/Cancers\\_de\\_la\\_peau\\_les\\_melanomes](http://dermato-info.fr/article/Cancers_de_la_peau_les_melanomes)
124. Cancer de peau : Le mélanome SSM - Définition et Traitement [Internet]. Syndicat National des Dermatologues-Vénérologues. [cité 26 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.syndicatdermatos.org/le-dermato-soigne/melanome-ssm/>
125. Cancer de la peau : Le mélanome Nodulaire - Définition et Traitement [Internet]. Syndicat National des Dermatologues-Vénérologues. [cité 26 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.syndicatdermatos.org/le-dermato-soigne/melanome-nodulaire/>
126. Cancer de peau : Le mélanome Dubreuilh - Définition et Traitement [Internet]. Syndicat National des Dermatologues-Vénérologues. [cité 26 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.syndicatdermatos.org/le-dermato-soigne/melanome-dubreuilh/>
127. [http://www.fmp-usmba.ac.ma/umvf/UMVFmiroir/campus-numeriques/campus-dermatologie/enseignement/dermato\\_26/site/html/1.html](http://www.fmp-usmba.ac.ma/umvf/UMVFmiroir/campus-numeriques/campus-dermatologie/enseignement/dermato_26/site/html/1.html).
128. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - Autres cancers - Mélanome - Formes de la maladie - La stadification [Internet]. [cité 25 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/autres-cancers/melanome/formes-de-la-maladie/la-stadification.html>
129. Le soleil et la peau - Oenobiol [Internet]. [cité 28 avr 2016]. Disponible sur: <https://www.oenobiol.fr/Expertise-beaute/Dossiers-d-experts/Dossiers-Solaire/Le-soleil-et-la-peau>
130. Chartrain M. Implication des cellules exprimant le transporteur ABCB5 dans la chimiorésistance du mélanome métastatique [Internet]. Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier; 2011 [cité 28 avr 2016]. Disponible sur: <http://thesesups.ups-tlse.fr/1397/>
131. Phototype/phototype/phototypes - [Biologie de la peau] [Internet]. [cité 28 avr 2016]. Disponible sur: <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?mot166>
132. Guenou H, Nissan X, Larcher F, Feteira J, Lemaitre G, Saidani M, et al. Human embryonic stem-cell derivatives for full reconstruction of the pluristratified epidermis: a preclinical study.

The Lancet. 2009;374(9703):1745–1753.

133. Rousseau pour l'Aerio B. Mécanismes de résistances aux inhibiteurs de RAF : revue de la littérature. Oncologie. janv 2012;14(1):2-4.
134. Rohit Arora MDM. Structural Investigation of B-Raf Paradox Breaker and Inducer Inhibitors. J Med Chem. 2015;58(4).
135. Boussebart L. Inhibiteurs de BRAF dans le traitement du cancer: Contribution à l'étude des mécanismes de résistance et des effets secondaires paradoxaux [Internet]. Paris 11; 2014 [cité 4 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2014PA11T102>

---

**POUPON, Océane – Les nouveaux inhibiteurs de la voie MAPK (Raf/MEK/ERK) dans le traitement du mélanome**

111 feuilles, 21 illustrations, 8 tableaux. Thèse de Docteur en Pharmacie ; Rennes 1; 2016 ; N° .

---

**Résumé**

Bien qu'il ne représente qu'une minorité des cancers de la peau, le mélanome est le plus agressif d'entre eux et reste un réel problème de santé publique.

Si l'on dispose de toutes les thérapeutiques adaptées et efficaces pour la prise en charge du mélanome non métastasé, il n'en est pas de même pour le mélanome métastatique.

Ces dernières années ont connu l'émergence de nouvelles molécules suite à des progrès majeurs en oncodermatologie, notamment au niveau moléculaire, via l'identification de mutations génétiques, tant qu'au niveau cellulaire avec l'intervention des cascades MAPK kinases que dans la régulation des tumeurs.

C'est dans ce contexte que certaines molécules ( ipilimumab, vémurafénib, sorafénib...) ont obtenu l'AMM. Néanmoins la surveillance et la gestion des effets indésirables de ces nouveaux médicaments restent une priorité. En effet le taux de survie est augmenté avec ces traitements mais la condition de vie des patients n'est pas toujours de bonne qualité. De plus, l'émergence de résistances acquises ou intrinsèques impliquent de continuer et de progresser dans le domaine des thérapies ciblées.

La voie des MAPK kinases offre plusieurs cibles potentielles pour inhiber la prolifération des cellules cancéreuses. De nombreuses molécules sont en essais précliniques et cliniques de phase I à III. On peut donc espérer obtenir des résultats favorables à l'utilisation d'une molécule seule, sans phénomènes de résistances, ou en association afin de pouvoir les contourner.

---

Rubrique de classement : ONCOLOGIE – DERMATOLOGIE

---

Mots-clés : Mélanome, immunothérapie, thérapie ciblée, B-Raf, vémurafénib, dabrafénib, tramétinib, cobimétinib

---

Président Monsieur GILOT David

JURY  
Assesseurs : Monsieur GILOT David  
Madame GALIBERT Marie-Dominique  
Monsieur MORVAN Loïc  
Monsieur PAUGAM Nicolas  
Monsieur LE BRAS Yvon

