



HAL
open science

Traitement du mélanome métastatique par la metformine : un nouvel espoir ?

Frédéric Lambert

► **To cite this version:**

Frédéric Lambert. Traitement du mélanome métastatique par la metformine : un nouvel espoir ?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01812439

HAL Id: dumas-01812439

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01812439>

Submitted on 11 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 Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Frédéric LAMBERT

**Traitement du
mélanome
métastatique
par la metformine :
un nouvel espoir ?**

**Thèse soutenue à RENNES
le 05 décembre 2017**

devant le jury composé de :

Jean-Charles CORBEL

Docteur ès Sciences Pharmaceutiques, MCU
UMR 6226, Sciences Chimiques de Rennes
UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
Université de Rennes 1 / *Président*

Noëlle DAVOUST

Docteur en Pharmacie, Pharmacienne titulaire
Professeur associé, Pharmacie expérimentale,
Pharmacie de Bréquigny, Rennes / *examineur*

Emmanuelle PAILHERET

Docteur en Pharmacie, Pharmacienne titulaire
Pharmacie Sarah Bernhardt, Rennes / *examineur*

David GILOT

Docteur ès Sciences Biologiques,
Maître de Conférence, UMR CNRS 6290,
Institut Génétique et de Développement de Rennes
UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
Université de Rennes 1 / *Directeur de thèse*



Campus de VILLEJEAN
 2, avenue du Professeur Léon BERNARD
 CS 34317 – 35043 RENNES Cedex
 Tél : 02 23 23 44 30 – Fax : 02 23 23 49 14

ADMINISTRATION

Doyen :	Éric HITTI
Vice-Doyen :	Isabelle MOREL
Vice-Doyen :	Vincent LAGENTE
Bureau assistant le Doyen :	Jean Charles CORBEL, Béatrice LEGOUIN-GARGADENNEC, Corinne MARTIN-CHOULY, Olivier FARDEL, Laurent VERNHET
Professeurs émérites :	Josiane CILLARD, André GUILLOUZOD
Responsable administratif :	Hervé BLANCHETIERE
Secrétariat :	Françoise BABLEE, Valérie FOUBERT
Secrétariat mobilité internationale :	Sophie RAMOS

LABORATOIRE DE BIOCHIMIE

Responsable :	Pr. Brice FELDEN
Maitres de Conférences :	Yoann AUGAGNEUR, Hélène LE PABIC, Marie-Laure PINEL-MARIE, Astrid ROUILLON

LABORATOIRE DE BIOLOGIE CELLULAIRE – IMMUNOLOGIE

Responsable : Pr. Odile SERGENT
Professeurs : Ahmad FAILI, Isabelle MOREL
Maitres de Conférences : Normand PODECHARD

LABORATOIRE DE CHIMIE ANALYTIQUE

Responsable : Pr. Gwenola BURGOT
Maitres de Conférences : Marie-Laurence ABASQ-PAOFAÏ, Marylène CHOLLET-KRUGLER, Béatrice LEGOUIN-GARGADENNEC

LABORATOIRE DE CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Pr. Philippe URIAC
Professeur : Pierre VAN DE WEGHE
Maitres de Conférences : Xavier COLLIN, Jean-Charles CORBEL, Michèle DAVID, Nicolas GOUAULT, Mickaël JEAN, Jacques RENAULT

LABORATOIRE DE MATHÉMATIQUES – PHYSIQUE

Responsable : Pr. Giulio GAMBAROTA
Maitres de Conférences : Olivier DELALANDE, Éric HITTI, Lisa MOURET-PLEIBER, Fanny NOURY

LABORATOIRE DE MICROBIOLOGIE – HYGIENE

Responsable : Pr. Anne GOUGEON
Professeur : Pierre-Yves DONNIO
Maitres de Conférences : Latifa BOUSARGHIN, Jacques MINET

LABORATOIRE DE PARASITOLOGIE

Responsable : M. Éric HITTI (Doyen)
Maitres de Conférences : Laurence BUNETEL

LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE – NUTRITION

Responsable : Pr. Vincent LAGENTE
Professeur : Elisabeth LORANT-BOICHOT
Maitres de Conférences : Karima BEGRICHE, Corinne MARTIN-CHOULY

LABORATOIRE DE PHARMACOGNOSIE – MYCOLOGIE

Responsable : Pr. Joël BOUSTIE
Professeur : Sophie TOMASI
Maitres de Conférences : David DELMAIL, Françoise LE DEVEHAT-LOHEZIC

*LABORATOIRE DE PHARMACIE GALENIQUE
BIOPHARMACIE – PHARMACIE CLINIQUE*

Responsable : Pr. Pascal LE CORRE
Maitres de Conférences : Nolwenn BRANDHONNEUR, Arnaud BRUYERE, Gilles DOLLO,
Sophie POTIN

LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE – HEMATOLOGIE

Responsable : Pr. Olivier FARDEL
Maitres de Conférences : David GILOT, Valérie LECUREUR, Éric LE FERREC

LABORATOIRE DE TOXICOLOGIE

Responsable : Pr. Laurent VERNHET
Professeur : Lydie SPARFEL-BERLIVET
Maitres de Conférences : Caroline ANINAT

PROFESSEURS ASSOCIES

Nutraceutique : Loïc BUREAU
Pharmacie Expérimentale : Noëlle DAVOUST

Je dédie cette thèse

***A ma mère**, qui a toujours été présente pour moi,
qui m'a soutenu et même porté à bout de bras dans les moments les plus
sombres, et ce, au prix de nombreux sacrifices consentis à mon égard.*

*Tu es un magnifique modèle de labeur et de persévérance,
et tu as su m'enseigner des valeurs fortes
comme la rigueur, l'acharnement et l'ambition.*

*Mes défauts me rappellent chaque jour que ces valeurs ne sont pas acquises
et qu'elles constituent un combat de tous les jours.*

*J'espère que tu trouveras dans cet humble travail la preuve de toute ma
reconnaissance et de tout l'amour qu'aucun mot ne saurait exprimer.*

*Il est le fruit de ton soutien inestimable et de tes encouragements
incontestables que tu m'as apportés tout au long de ma vie et de mes études.*

« G.I. ! »

Remerciements

*Cette thèse n'aurait pas vu le jour, tout au moins sous cet aspect,
sans l'aide et le soutien de nombreuses personnes.
Je tiens donc à remercier ici l'ensemble de mon jury, de mes enseignants, collègues et amis,
qui ont contribué de près ou de loin à ma formation et à la réussite de ce travail.*

A mon président de thèse, le Dr. Jean-Charles CORBEL

*Vous me faites l'honneur de présider cette thèse, et je vous en remercie.
Je n'ai pas oublié notre entrevue de juin 2010,
où j'ai trouvé en vos paroles réconfort et force de vaincre...
Force qui me mène aujourd'hui à présenter ce travail devant vous et votre faculté.
Je vous prie de trouver ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance.*

A mon directeur de thèse, le Dr. David GILOT

*Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée
et pour votre soutien dans la réalisation de cette thèse.
Vous m'en avez inspiré le sujet et avez su me guider avec
bienveillance, compréhension et patience tout au long de ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.*

Au Dr. Noëlle DAVOUST

*Je vous remercie d'avoir bien voulu faire partie de mon jury
et pour le temps que vous avez consacré à la lecture de mon manuscrit.
Je vous remercie également de m'avoir accueilli au sein de votre équipe,
et d'avoir nourri ma vocation de pharmacien officinal,
à la fois par vos enseignements et par votre admirable professionnalisme.
Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites de juger cette thèse.*

Au Dr. Emmanuelle PAILHERET

*Je vous remercie d'avoir accepté de siéger au sein de mon jury
et de m'avoir offert mon premier poste de pharmacien remplaçant.
Votre encadrement et vos enseignements m'ont permis d'enrichir ma formation,
et vous avez su me faire profiter de votre expérience tout en me laissant construire la mienne.
Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.*

A mes enseignants, qui m'ont fait découvrir et aimer la Pharmacie.

*Au personnel de la Bibliothèque Universitaire et aux appariteurs,
pour m'avoir aidé à réaliser ce manuscrit.*

*A la faculté de Rennes 1, qui m'a accueilli
et offert une expérience « extraordinaire » en tant qu'élu étudiant
aussi bien en Conseil de Faculté qu'en Commission Pédagogique.*

*A toute l'équipe de la pharmacie de Bréquigny
M. et Mme DAVOUST, Isabelle, Damien et Virginie,
pour m'avoir accueilli à plusieurs reprises et formé à l'exercice dans mes premières années.
Vous m'avez fait découvrir la pratique officinale
et donné le goût de conseiller et d'accompagner les patients au quotidien.*

*A toute l'équipe de la pharmacie Sarah Bernhardt
Mmes DORE-BONTE et PAILHERET, Angélique C.,
Karine L., Cécilia, Domitille, Karine M., Angélique R. et Adeline,
pour m'avoir permis de faire mon stage de 6^{ème} année.
J'ai pu enrichir mes connaissances et parfaire mon exercice officinal à vos côtés.*

*Je remercie ces équipes pour avoir supporté mes innombrables questions,
et avoir répondu à mes nombreux « appels au secours »,
quand mes limites de conseils étaient atteintes...*

A tè « pezzu di pane », ma mamie,
pour ton éducation irréprochable, ton attention quotidienne,
et pour tes innombrables « Travailles ! » et « Tu le sais, je te le dis plus ! ».
Lo sapemu, sò tu figliulinu è tù a mo' nonna !

A ma famille de sang, de cœur et d'esprit,
pour votre soutien au fil des années et vos nombreux encouragements.
Ni la mer, ni la langue, ni les nations
ne sauraient briser mes pensées les plus tendres
et ma profonde affection pour vous tous !

A Joseph, Thérèse et leur famille,
qui m'avez toujours accueilli les bras ouverts et éveillé sans cesse mon esprit.
Parrain, tu m'as appris à décider et à affronter l'adversité dans le tourment de l'océan ;
Thérèse, tu as su m'inspirer par ton écoute et ta sagesse.

A Monique, Claude et leur famille,
pour votre accompagnement quotidien lors des instants les plus durs de mes études.
Je ne vous remercierai jamais assez pour votre disponibilité
et votre hospitalité, que ce soit pour moi ou maman.
Ficelle a veillé à la qualité de mes nombreux photocopiés et je sais tous les moyens
que vous avez mis à ma disposition pour contribuer à ma réussite.

A Jean-Pierre, Annie et leur famille,
qui m'avez toujours considéré comme un fils, ou mieux, comme un « p'tit Jojo » !
Vous m'avez inculqué de grandes valeurs et j'ai pu trouver chez vous réconfort et sérénité...
que seules les galettes du Hinglé, et le « Sainte-Croix-du-Mont », n'ont su perturber !

Anne-Sophie,
je ne saurai trouver suffisamment de gratitude pour ton aide si précieuse
lors de mon installation en terres bretonnes.

A mes amis, mes camarades et mes potes,
pour les moments de grande « intelligence » passés ensemble,
pour la culture échangée et les souvenirs partagés.

A la « bande pharma »
Arthur, Charles, Elian, Kevin, Léo et Simon,
pour nos soirées, nos sorties, les jeux de cartes, le ski,
les « afters » mythiques, le sorbet, les cactus, la vase et la porte du WEI.

A mes corpotes, *pour m'avoir choisi*
et fait confiance au sein des différentes associations.

A ma grande famille de France et de Navarre,
pour les traditions et les valeurs estudiantines,
pour nos soirées, nos congrès, nos banquets, nos galas, nos coronas
et pour la Houle à tout vent !

A tous les miens, qu'ils veuillent trouver ici l'expression de ma profonde affection...

A la Bretagne qui m'a accueilli comme un frère...

A la météo bretonne, que j'ai souvent détestée mais que je n'ai jamais quittée...

A la Vilaine, chaque jour présente, et me rappelant un peu... ma Méditerranée !

Sans oublier

***A mon Pépé**, que la vie m'a privé,
mais qui, j'en suis sûr, est fier de moi,
d'autant plus qu'il me sait de l'autre côté de la rue...
Dans la pharmacie d'en face.*

***A mon Papy**, que la vie m'a enlevé,
et qui m'a probablement laissé ma première leçon de vie,
« Bella Ciao »
où endurer, sans renoncer,
permet d'acquérir la liberté.*

A ceux partis trop tôt...

Le Serment des Apothicaires

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 d'honneur, de la probité et
du désintéressement.

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

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères
si j'y manque !

Table des matières

Sigles, abréviations et dénominations	20
Introduction.....	23
I. La peau : structure et physiologie	24
A. L'épiderme.....	25
1. Les kératinocytes.....	26
2. Les mélanocytes	29
a. Histologie.....	29
b. Les mélanines	30
c. Mélanogenèse	31
d. Fonction et régulation	34
3. Les cellules de Langerhans	36
4. Les cellules de Merkel	36
5. Les lymphocytes intra-épithéliaux (IEL).....	37
B. Le derme.....	38
C. L'hypoderme.....	38
II. Le mélanome (ou tumeur mélanocytaire)	39
A. Une maladie cutanée	39
1. Epidémiologie.....	40
2. Physiopathologie	43
a. Définition.....	43
i. Modèle de développement linéaire (ou modèle de Clark)	43
ii. Modèle des cellules souches cancéreuses	45
iii. Modèle de développement parallèle des métastases	46
iv. Modèle de développement dépendant du microenvironnement	47
b. Classifications	49
i. Classification anatomopathologique.....	49
ii. Classification histologique	52
3. Diagnostic	54
a. Clinique.....	54
b. Histologique.....	55
c. Différentiel.....	55
d. Recherche de mutations	56

4.	Facteurs de risque	59
a.	Facteurs intrinsèques (ou génétiques).....	59
i.	Présence de nævi	59
ii.	Hérédité et antécédents.....	60
iii.	Syndrome des nævi atypiques	60
iv.	Phototypes	61
b.	Facteurs extrinsèques (ou environnementaux)	61
i.	Exposition solaire	61
ii.	Radon.....	62
iii.	Activité humaine.....	63
c.	Immunodéficiences.....	63
i.	Immunodéficiences pathologiques	63
ii.	Immunodéficiences iatrogènes	64
B.	Traitements	65
1.	Stratégies actuelles.....	66
a.	Chirurgie	66
b.	Radiothérapie	68
c.	Cryothérapie et cryochirurgie	68
d.	Chimiothérapie.....	69
i.	Dacarbazine	69
ii.	Les nitroso-urées	70
iii.	Perfusion sur membre isolé.....	71
e.	Immunothérapie.....	72
i.	Les interférons.....	73
ii.	Anticorps monoclonal anti-CTLA-4 : l'ipilimumab.....	74
iii.	Anticorps monoclonaux anti-PD-1	75
iv.	Place des anticorps dans la stratégie thérapeutique	77
f.	Thérapies ciblées	78
i.	Inhibiteurs de protéine kinase BRAF	78
ii.	Inhibiteurs de protéine kinase MEK	80
iii.	Place des thérapies ciblées dans la stratégie thérapeutique	81
2.	Perspectives.....	83
a.	Autres thérapies ciblées	83
b.	Immunothérapie.....	84
c.	Vaccins.....	85

C.	Suivi du patient.....	87
1.	Surveillance	87
2.	Education thérapeutique.....	87
D.	Prévention	89
1.	Photo-protection	89
a.	Comportement photophobe	89
b.	Photo-protecteurs externes	90
2.	Auto-dépistage	92
III.	La metformine	93
A.	Les origines	93
1.	Galega officinalis	93
2.	La galéguine	94
3.	Le diméthyl-biguanide.....	95
4.	Le GLUCOPHAGE®	96
B.	Pharmacocinétique	98
C.	Pharmacodynamie et mécanisme d'action.....	99
1.	L'AMP-activated protein kinase (AMPK).....	99
2.	Relation structure-activité de la metformine.....	102
a.	Metformine et NADH-déshydrogénase.....	102
b.	Metformine et TGF-β1.....	105
c.	Metformine et hexokinase-II.....	107
D.	Pharmacodynamie.....	109
1.	Effet normo-glycémiant.....	109
a.	Inhibition de la néoglucogenèse hépatique	109
i.	Voie de l'AMPK	110
ii.	Voie du complexe I de la chaîne respiratoire	111
iii.	Voie de l'AMP-désaminase.....	111
iv.	Voie de la 3-phosphate déshydrogénase mitochondriale.....	112
b.	Potentialisation de l'effet de l'insuline au niveau musculaire	113
2.	Autre effets bénéfiques de la metformine.....	113
a.	Inhibition de la stéatose hépatique.....	113
b.	Régulation de la satiété	114
c.	Effet pondéral.....	114
d.	Impact sur les facteurs de risque cardiovasculaire	115

E.	Effets indésirables	117
1.	Troubles digestifs	117
2.	Acidose lactique	117
3.	Allergies	121
4.	Carence vitaminique B12	121
F.	Place thérapeutique dans le traitement du diabète	122
1.	Définition et types de diabète	122
2.	Stratégie thérapeutique de la metformine	123
G.	Perspectives et récentes recherches.....	126
1.	Cancer du sein	126
2.	Cancer des ovaires.....	128
3.	Cancer colorectal.....	130
4.	Cancer hépatocellulaire.....	132
5.	Cancer du poumon	133
6.	Cancer du pancréas	135
7.	Cancer cutané : mélanome.....	136
IV.	La metformine contre le mélanome	137
A.	Signalisation et devenir cellulaire.....	137
1.	Les voies de signalisation	137
a.	Insuline et IGF-1.....	137
b.	Voie de signalisation LKB1-AMPK.....	139
c.	Voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR	143
2.	Devenir de la cellule	147
a.	Les voies de mort cellulaire	147
b.	L'autophagie	148
B.	Etats des connaissances avant 2010	151
C.	La découverte	152
D.	Effets de la metformine sur les cellules tumorales du mélanome.....	153
1.	Effets antiprolifératifs (arrêt du cycle cellulaire).....	153
2.	Effets induisant l'apoptose.....	155
3.	Effets provoquant l'autophagie.....	156
E.	Perspectives et études en cours.....	159
1.	Autres études réalisées sur le mélanome	159
2.	Bithérapies.....	161
3.	Essais cliniques en cours.....	162

V. Rôle du pharmacien dans la prise en charge du mélanome	164
A. Prévention du mélanome.....	164
1. Prévention primaire	165
2. Prévention secondaire.....	168
B. Prise en charge du patient.....	170
1. Médicaments à surveillance renforcée	170
2. Dispensation du traitement	172
3. Suivi du patient.....	173
 Conclusion	 174
 Annexes	 176
Annexe 1 : Classification pTNM de l'AJCC (7 ^{ème} édition).....	176
Annexe 2 : Règle ABCDE	177
Annexe 3 : Mesure de l'épaisseur (indice de Breslow)	178
Annexe 4 : Réactions photochimiques induites par le rayonnement solaire	179
Annexe 5 : Effets biologiques du soleil sur les cellules cutanées.....	181
Annexe 6 : Prise en charge du mélanome cutané (arbre décisionnel)	186
Annexe 7 : <i>iSkin</i> , l'application médicale d'aide à la prise en charge et au suivi des patients.....	187
Annexe 8 : Description botanique du Galéga officinal et usages par Pietro Andrea Matthioli	188
Annexe 9 : <i>Galega officinalis</i>	190
Annexe 10 : Protonation et tautomères de la metformine	193
Annexe 11 : Rappels historiques sur le diabète et ses progrès thérapeutiques	194
Annexe 12 : Prise en charge initiale du diabète de type 2 (arbre décisionnel).....	195
Annexe 13 : Signalisation cellulaire	196
Annexe 14 : Etudes cliniques du médicament	198
 Glossaire.....	 201
 Bibliographie.....	 215
 Références des tableaux	 239
 Médiagraphie	 241

Table des illustrations

Figure 1 : Schéma général de la structure de la peau et de ses annexes.....	24
Figure 2 : Coupe transversale de l'épiderme.....	26
Figure 3 : Couches cellulaires de l'épiderme.....	26
Figure 4 : Phototypes et besoins photo-protecteurs.	30
Figure 5 : Biosynthèse des mélanines.	32
Figure 6 : Formation des mélanosomes synthétisant les eumélanines	33
Figure 7 : Carcinomes	40
Figure 8 : Types de cancers cutanés.....	40
Figure 9 : Mélanome	40
Figure 10 : Taux standardisés à la population mondiale (TSM) de mortalité par mélanome.....	41
Figure 11 : Taux d'incidence du mélanome dans le monde en 2012.....	42
Figure 12 : Modèle de développement linéaire du mélanome.....	44
Figure 13 : Interaction entre fibroblastes et cellules de mélanome	48
Figure 14 : Microenvironnement tumoral.....	48
Figure 15 : Mélanome superficiel extensif	49
Figure 16 : Mélanome de Dubreuilh (situé sur une joue)	50
Figure 17 : Mélanome acro-lentigineux inguéal.....	51
Figure 18 : Mélanome acro-lentigineux plantaire.....	51
Figure 19 : Mélanome nodulaire	51
Figure 20 : Mélanome de Dubreuilh évoluant en mélanome nodulaire.....	51
Figure 21 : Schéma des différents niveaux de l'indice de Clark	52
Figure 22 : Mesure de l'indice de Breslow	53
Figure 23 : Gènes et voies de signalisation régulièrement altérées dans le mélanome.....	56
Figure 24 : Dommages causés par le rayonnement solaire	62
Figure 25 : Inhibition de la signalisation des récepteurs CTLA-4 et PD-1 dans le mélanome	76
Figure 26 : Mécanisme d'action des thérapies ciblées sur les protéines de la voie des MAPK	81
Figure 27 : Voies de signalisations moléculaires dans le mélanome	82
Figure 28 : Galega officinalis.....	94
Figure 29 : Structure chimique 2D de la galéguine	95
Figure 30 : Structure chimique de la guanidine et de ses dérivés.....	97
Figure 31 : Sous-unité catalytique α du complexe AMPK	100
Figure 32 : Régulation et activation de l'AMPK (1)	101
Figure 33 : Complexe entre metformine et cuivre.....	104
Figure 34 : Structures 2D de la metformine et de la D-arginine	106
Figure 35 : Site de liaison de la metformine sur TGF- β 1	106
Figure 36 : Changement conformationnel de l'hexokinase-II	108
Figure 37 : Inhibition de l'hexokinase-II par la metformine	108
Figure 38 : Régulation et activation de l'AMPK (2).....	110
Figure 39 : Inhibition directe de la néoglucogenèse hépatique par la metformine	112
Figure 40 : Acidose lactique induite par la metformine.....	119
Figure 41 : Recommandations thérapeutiques pour la prise en charge du diabète de type 2.....	125
Figure 42 : Voies LKB1-AMPK et cibles cellulaires.....	141
Figure 43 : Régulation d'Ulk1 par AMPK et mTORC1 en réponse à des signaux de glucose.....	142
Figure 44 : Voie mTOR et rétrocontrôle négatif S6K1.....	144
Figure 45 : Voie mTOR avec ses effecteurs en amont et ses cibles en aval	145
Figure 46 : Représentation des différents sous-types de l'autophagie.	150

Figure 47 : Règle ABCDE	177
Figure 48 : Mesure de l'indice de Breslow	178
Figure 49 : Propagation de la lumière dans la peau et phénomènes optiques associés	180
Figure 50 : Arbre décisionnel de la prise en charge du mélanome cutané.....	186
Figure 51 : Extrait des « Discorsi di M. Pietro Andrea Mattioli » (1744) sur le galéga.....	188
Figure 52 : Extrait de « Commentarii, in Libros sex Pedacii Dioscoridis » (1554) sur le galéga	189
Figure 53 : Galega officinalis.....	190
Figure 54 : Planche botanique de Galega officinalis	191
Figure 55 : Formes majoritaires de la metformine selon le pH du milieu.....	193
Figure 56 : Tautomères de la metformine	193
Figure 57 : Arbre décisionnel de la prise en charge initiale du diabète de type 2.....	195
Figure 58 : Exemple d'une cascade de transduction de signal impliquant l'AMP cyclique.....	197
Figure 59 : Le parcours du médicament.....	199

Table des tableaux

Tableau 1 : Indice de Clark	52
Tableau 2 : Indice de Breslow.....	53
Tableau 3 : Classification AJCC simplifiée du mélanome	53
Tableau 4 : Types et sous-types moléculaires du mélanome selon identification de gènes mutés	58
Tableau 5 : Stratégies thérapeutiques en fonction du stade du mélanome.....	66
Tableau 6 : Largeur de la marge d'exérèse en fonction de l'indice de Breslow.....	67
Tableau 7 : Antinéoplasiques utilisés dans le mélanome : la dacarbazine	69
Tableau 8 : Antinéoplasiques utilisés dans le mélanome : les nitroso-urées.....	70
Tableau 9 : Interférons utilisés dans le traitement du mélanome.....	73
Tableau 10 : Anticorps monoclonal anti-CTLA-4 : l'ipilimumab	74
Tableau 11 : Anticorps monoclonaux anti-PD-1.....	76
Tableau 12 : Inhibiteurs de protéine kinase BRAF	79
Tableau 13 : Inhibiteurs de protéine kinase MEK	80
Tableau 14 : Surveillance des patients selon le stade du mélanome traité.....	87

Sigles, abréviations et dénominations

4E-BP1 :	<i>Four eukaryotic-binding protein 1</i>	CBS :	<i>Cystathionine-beta-synthase domain</i>
5-Fu :	5-Fluorouracile	CDKN1A :	<i>Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1A</i> (inhibiteur de la kinase cycline-dépendante 1A)
α-MSH :	<i>α-Melanocyte Stimulating Hormone</i> (hormone mélanotrope)	CE :	Commission Européenne (législation)
ACS :	<i>American Cancer Society</i> (Société américaine du cancer)	CE :	Conforme aux Exigences (produits)
ACTH :	<i>Adrenocorticotropin hormone</i> (adrénocorticotropine ou hormone corticotrope)	ChREB :	<i>Carbohydrate response element binding protein</i>
AAD :	<i>American Academy of Dermatology</i> (Académie Américaine de Dermatologie)	CMA :	<i>Chaperone-mediated autophagy</i>
ACC :	Acétyl-CoA carboxylase	CMH :	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
ADA :	<i>American Diabetes Association</i> (Association Américaine du Diabète)	COLIPA :	<i>The European Cosmetics Association</i> (Fédération européenne des industries cosmétique)
ADN :	Acide désoxyribonucléique	CPA :	Cellules Présentatrices de l'Antigène
ADP :	Adénosine diphosphate	CPTI :	Carnitine-palmitoyl-transférase I
AFSSAPS :	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé	CSC :	Cellules souches cancéreuses
AICAR :	5-Aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide	CTLA-4 :	Cytotoxic T-Lymphocyte Associated protein 4 (protéine associée aux lymphocytes T cytotoxiques)
AJCC :	<i>American Joint Committee on Cancer</i>	DCT :	DOPAchrome tautomérase
AKT :	Sérine/thréonine kinase AKT	DEPTOR :	<i>DEP domain-containing mTOR-interacting protein</i>
AKT1S1 :	<i>AKT1 substrate 1, ou proline-rich Akt substrate of 40 kDa</i> (PRAS40)	DHI :	5,6-dihydroxyindole
ALDH :	Aldéhyde-déshydrogénase	DHICA :	Acide 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylique
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché	DOPA :	3,4-dihydroxyphénylalanine ou dihydrophénylalanine
AMP :	Adénosine monophosphate	EASD :	<i>European Association for the Study of Diabetes</i> (Association Européenne pour l'étude du Diabète)
AMPD :	AMP-désaminase	EGβL :	<i>G protein beta subunit-like</i>
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé	EGFR :	<i>Epithelial Growth Factor Receptor</i> (récepteurs des facteurs de croissance épithéliaux)
AOM :	Azoxymethane	eIF4E :	<i>Eukaryotic translation initiation factor 4</i>
Apc :	<i>Anaphase promoting complex</i>	EMA :	<i>European Medicines Agency</i> (Agence Européenne du Médicament)
APG :	<i>Angiosperm Phylogeny Group</i>	EMT :	<i>Epithelial-mesenchymal transition</i> (transition épithéliale-mésenchymateuse)
ARN :	Acide ribonucléique	ER :	<i>Estrogen receptors</i> (récepteurs aux œstrogènes)
ARNm :	Acide ribonucléique messenger	ETP :	Education Thérapeutique du Patient
ATG4B :	<i>Autophagy related 4A cysteine peptidase</i>	G6P :	Glucose-6-phosphate
ATP :	Adénosine triphosphate	GH :	<i>Growth hormone</i> (hormone de croissance)
BCG :	Bacillus Calmette-Guérin		
BPC :	Biphényles polychlorés (ou polychlorobiphényles – PCB)		

GLP-1 :	<i>Glucagon-like peptide 1</i>	IUPAC :	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry (Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée)</i>
GLUT :	<i>Glucose Transporter</i> (transporteur du glucose)	LEEM :	Les Entreprises du Médicament
GM-CSF :	<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>	LDH :	Lactate déshydrogénase
GTP :	Guanosine triphosphate	LKB1 :	<i>Liver kinase B1</i> (kinase hépatique B1)
HAS :	Haute Autorité de Santé	MAP1LC3B :	<i>Microtubule associated protein 1 light chain 3 beta</i>
HbA1c :	Hémoglobine glyquée	MAPK :	<i>Mitogen-activated protein kinases</i> (protéines kinases nécessaires à l'induction de la mitose)
HER :	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor</i> (récepteur des facteurs de croissance épidermiques)	MC1R :	<i>MelanoCortin 1 Receptor</i> (Récepteur de la mélanocortine de type 1)
HK :	Hexokinase	mg :	milligrammes
HMGCoA :	3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A réductase	mG3PDH :	3-phosphate déshydrogénase mitochondriale
HRG-β1 :	<i>Heregulin β1</i>	MIC :	Cellules initiateuses de mélanome
IARC :	<i>International Agency for Research on Cancer</i> (Centre international de recherche sur le cancer)	MITF :	<i>Microphthalmia Associated Transcription Factor</i> (Facteur de transcription associé à la microphthalmie)
IARC :	<i>International Agency for Research on Cancer</i> (Centre international de recherche sur le cancer)	mLST8 :	<i>Mammalian lethal with SEC13 protein 8</i>
ICP :	<i>Infected Cell Protein</i>	mSIN1 :	<i>Mammalian stress-activated protein kinase-interacting protein 1</i>
IEL :	<i>Intraepithelial lymphocyte</i> (Lymphocytes intra-épithéliaux)	mTOR :	<i>Mechanistic target of rapamycin kinase</i>
IGF-1 :	<i>Insulin-like growth factor-1</i> (facteur de croissance analogue à l'insuline)	NADH :	Hydru de nicotinamide adénine dinucléotide
IGF-1R :	<i>Insulin-like growth factor-1 receptor</i> (récepteur 1 du facteur de croissance analogue à l'insuline)	NF1 :	<i>Neurofibromin 1</i>
IL-10 :	<i>Interleukin 10</i> ou CSIF pour <i>human cytokine synthesis inhibitory factor</i> (cytokine interleukine)	NF-κB :	<i>Nuclear factor κB</i> (facteur nucléaire κB)
ILI :	<i>Isolated Limb Infusion</i> (infusion sur membre isolé)	NKK :	4-(méthynitrosamino)-1-(3-pyridyl)-butanone
ILP :	<i>Isolated Limb Perfusion</i> (perfusion sur membre isolé)	OCT1 :	<i>Organic cation transporter 1</i> (transporteur de cations organiques)
INCa :	Institut National du Cancer	OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
INF :	Interféron	p53 :	<i>Tumor protein p53</i> (facteur de transcription suppresseur de tumeur)
INPN :	Inventaire National du Patrimoine Naturel	PARP :	Poly-ADP-ribose polymérase
INSERM :	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale	PC :	Pyruvate-carboxylase
InVS :	Institut de Veille Sanitaire	PCB :	Polychlorobiphényles (ou biphényles polychlorés – BPC)
iPA :	N6-isopentényladénosine	PD-1 :	<i>Programmed cell Death 1</i> (récepteur de mort cellulaire programmée)
IR :	<i>Insulin receptor</i> (récepteur à l'insuline)	PD-L1 :	<i>Programmed Cell Death Ligand 1</i> (Ligand de mort cellulaire programmée)
IRS-1 :	<i>Insulin receptor substrate 1</i>	PFS :	<i>Progression-free survival</i> (survie sans progression)
		pH :	Potentiel Hydrogène
		PI3K :	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase

PIP2 :	Phosphatidyl-inositol-4,5-biphosphate	TCR :	T-Cell Receptor (Récepteur de cellules T)
PIP3 :	Phosphatidyl-inositol-3,4,5-triphosphate	TGF-β :	Transforming growth factor β (Facteur de croissance transformant)
PPE :	Photo-protecteurs externes	TIL :	<i>Tumor infiltrating lymphocytes</i> (lymphocytes « d'infiltration tumorale »)
PPS :	Programme Personnalisé de Soins	TLR7 :	<i>Toll-like receptor 7</i> (récepteur toll-like 7)
PRAC :	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> (Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance)	TNF :	<i>Tumor Necrosis Factor</i> (Facteur de nécrose tumorale)
PRAS40 :	<i>Proline-rich Akt substrate of 40 kDa</i> , ou <i>AKT1 substrate 1</i> (AKT1S1)	TORC-2 :	<i>Transcriptional Coactivator transducer of Regulated CREB activity 2</i> (co-activateur transcriptionnel)
PRR5 :	<i>Proline-rich repeat protein-5</i> ou <i>PROTOR</i>	TSC2 :	<i>Tumor suppressor Tuberous Sclerosis Complex 2</i>
PTEN :	<i>Phosphatase and TENsin homologue deleted on chromosome 10</i>	TV :	Télévision
pTNM :	« <i>Tumor, Nodes, Metastasis</i> » <i>Staging</i> (Classification Tumeur, Nodules, Métastases)	TYR :	Tyrosinase
PUVA :	<i>Psoralen and ultraviolet A</i> (thérapie utilisant du psoralène et les ultraviolets de type A)	TYRP1 :	<i>Tyrosinase related protein 1</i>
RAF :	<i>Rapidly Accelerated Fibrosarcoma</i>	TYRP2 :	DOPAchrome tautomérase
RCP :	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire	UEM :	Unité épidermique de mélanisation
RCPG :	Récepteurs couplés aux protéines G	ULK1 :	<i>Unc-51 like autophagy activating kinase 1</i>
Rheb :	<i>Ras homolog enriched in brain</i>	UMVF :	Université Médicale Virtuelle Francophone
RICTOR :	<i>Rapamycin-insensitive companion of mTOR</i>	UV :	Ultraviolets (Rayonnements)
RPTOR :	<i>Regulatory-associated Protein of mTOR</i> ou <i>Raptor</i>	VGEF :	<i>Vascular endothelial growth factor</i> (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)
RSA :	Relation Structure-Activité	VIH :	Virus de l'Immunodéficience Humaine
S6K1 :	<i>70 kDa ribosomal S6 protein kinase</i>	WHO :	World Health Organization (Organisation Mondiale de la Santé)
SAR :	<i>Structure-Activity Relationship</i> (Relation Structure-Activité)		
SCC :	Société Canadienne du Cancer		
SCF :	<i>Skin Cancer Foundation</i> (Fondation contre le cancer de la peau)		
SHP :	<i>Small heterodimerpartner</i>		
SIDA :	Syndrome d'immunodéficience acquise		
siRNA :	<i>Small interfering RNA</i> (petit ARN interférent)		
SNDV :	Syndicat National des Dermatologues-Vénérologues		
SPF :	<i>Sun Protective Factor</i> (Facteur de Protection Solaire)		
SREBP1c :	<i>Sterol regulatory element binding protein 1c</i>		
SSM :	<i>Superficial Spreading Melanoma</i> (mélanome superficiel extensif)		
STAT3 :	<i>Signal transducer and activator of transcription 3</i> (Signal transducteur et activateur de la transcription)		
TCGA :	<i>Cancer Genome Atlas Network</i>		

Introduction

Depuis les années 2000, le cancer est devenu la première cause de mortalité en France, devançant ainsi les maladies cardio-vasculaires (INSERM, 2017). Aujourd'hui, les cancers cutanés sont parmi les plus fréquents, avec un cancer diagnostiqué sur trois (WHO, 2017).

Parmi ces cancers cutanés, le mélanome est celui possédant la plus forte incidence, avec près de 232 130 nouveaux cas dans le monde en 2012 (IARC, 2012) et 14 325 en France en 2015 (INCa, 2016). Pathologie chronique se développant à partir des mélanocytes, le mélanome représente un enjeu majeur de Santé publique au vu du nombre de personnes atteintes et des conséquences biologiques, psychologiques et sociales qu'il entraîne.

Commercialisé depuis maintenant 60 ans, la metformine est devenu le médicament le plus prescrit dans le traitement du diabète de type 2, qui est une maladie métabolique chronique touchant près de 5,0 % de la population française (InVS, 2016). Bien que son mécanisme d'action ne soit qu'en partie élucidé, sa grande efficacité et le peu d'effets indésirables font de ce biguanide l'un des médicaments les plus puissants du marché.

A partir de 2005, des études épidémiologiques ont mis en évidence une probable action anticancéreuse de la metformine pour un certain nombre de cancers, et les recherches qui suivirent, ont permis d'envisager son utilisation comme adjuvant aux traitements existants. Enfin, 2010 voit apparaître les premiers effets de cette molécule sur le mélanome cutané, qui depuis attire toutes les attentions des chercheurs...

Pour comprendre cet intérêt nouveau pour la metformine, nous aborderons d'abord les connaissances actuelles, aussi bien sur le mélanome que sur ce biguanide.

Puis, nous explorerons les effets anticancéreux que cette molécule semble offrir sur de nombreux cancers, en s'attardant plus particulièrement sur le mélanome, où nous tenterons de découvrir ses principales cibles moléculaires.

Enfin, acteur majeur du système de Santé, nous positionnerons le rôle du pharmacien dans la prévention et la prise en charge du mélanome, où il contribue à la diminution des facteurs de risque et à l'augmentation de la qualité de vie des patients.

I. La peau : structure et physiologie

Organe le plus étendu (2 m²) et le plus lourd du corps humain (4-5 kg), la peau ou tégument (du latin *tegumentum*, couverture) est essentielle à la protection du corps, vis-à-vis du milieu extérieur, et à son intégrité physique.

Bien plus qu'une simple enveloppe recouvrant l'organisme, elle assure de multiples fonctions : fonction de protection, de thermorégulation, d'échanges, de métabolismes et sensorielle.

Elle permet ainsi de se protéger des infections bactériennes, des rayonnements ultra-violet, de réguler la température et la teneur en eau du corps, d'appréhender l'environnement par le toucher et de synthétiser des composés (mélanines et vitamine D).

Sur un plan anatomique, on peut dire que sa structure est complexe. Elle se divise en trois tissus superposés dont le plus externe est l'épiderme (du grec « *epi* », dessus, et « *derma* », la peau), suivi du derme, et enfin l'hypoderme (du grec « *hypo* », en dessous) le plus profond.

A cela s'ajoute des annexes cutanées, constituées de glandes et de phanères. Les glandes sont de deux types : sudoripares (excrétant la sueur – rôle thermorégulateur) et sébacées (excrétant le sébum – rôle protecteur). Les phanères (du grec « *phaneros* », apparent) regroupent les poils et les ongles (Mélissopoulos, et al., 2012).

Enfin, il existe des terminaisons nerveuses multiples (rôle sensoriel), une vascularisation dense et de nombreux muscles érecteurs, qui sont à l'origine de la pilo-érection (mécanisme réflexe de thermorégulation, couramment appelé « chair de poule ») (cf. Figure 1).

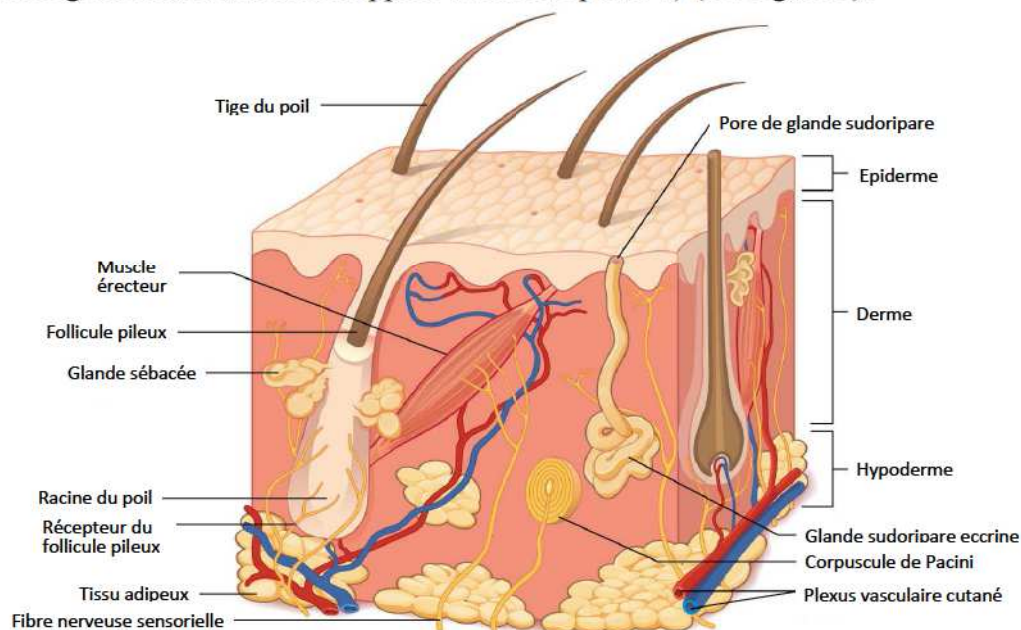


Figure 1 : Schéma général de la structure de la peau et de ses annexes. Détails dans le texte. Adaptée d'ACB, 2017

A. L'épiderme

Epithélium de revêtement, sa fonction principale est la protection de l'organisme contre les agressions extérieures. Cette fonction est assurée par la cohésion des cellules épithéliales et par la production d'une protéine fibreuse et résistante : la kératine.

D'un point de vue histologique, il s'agit d'un tissu dit « d'épithélium stratifié pavimenteux kératinisé » :

- Stratifié car il existe plusieurs assises cellulaires,
- Pavimenteux car les cellules de la couche superficielle sont aplaties,
- Kératinisé, dû à la synthèse de la kératine.

Son épaisseur est variable, allant de 0,05 mm pour les paupières jusqu'à 1,5 mm au niveau palmo-plantaire (paume des mains et plante des pieds). Ses cellules sont reliées entre elles par des structures intercellulaires, les desmosomes, et sont rattachées par une jonction dermo-épidermique au derme.

L'épiderme est un tissu non vascularisé : les nutriments proviennent du derme et y pénètrent par diffusion.

Enfin, on trouve dans ce tissu 5 types de cellules (cf. Figure 2) :

- Les **kératinocytes**, les plus nombreuses (80 % de la population cellulaire), qui ont la capacité de se différencier via le processus de kératinisation (synthèse de kératine).
- Les **mélanocytes**, synthétisant un pigment, la mélanine, pour protéger les cellules du rayonnement ultraviolet provenant du soleil.
- Les **cellules de Langerhans**, possédant un rôle immunitaire et défendant l'organisme des agressions extérieures.
- Les **cellules de Merkel**, cellules nerveuses essentielles dans la perception du toucher (récepteurs sensoriels) (Collège des Enseignants en Dermatologie de France, 2005).
- Les **lymphocytes intra-épithéliaux** (IEL), qui participent à la défense immunitaire de l'organisme.

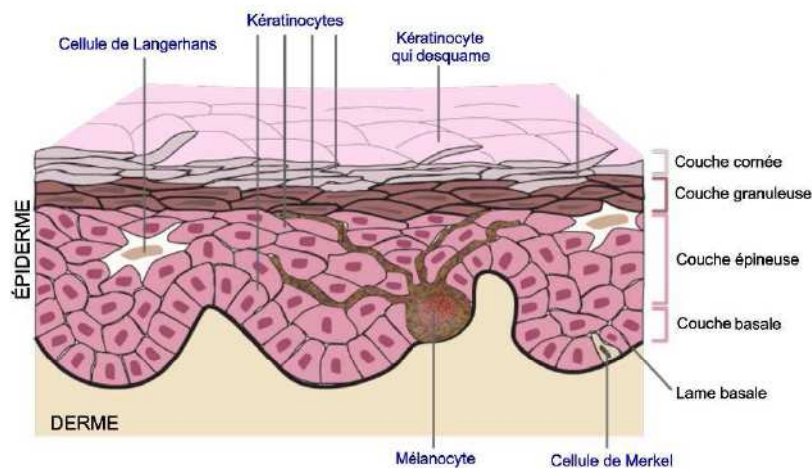


Figure 2 : Coupe transversale de l'épiderme.
Détails dans le texte. Adaptée de MBM, 2017

1. Les kératinocytes

C'est la répartition de ces cellules en plusieurs couches qui explique le caractère stratifié de l'épiderme. Cette stratification est extrêmement contrôlée, afin d'aboutir à une barrière cellulaire imperméable à l'eau.

Selon la localisation, on peut trouver quatre à cinq couches cellulaires, qui sont de la plus externe à la plus interne :

- La couche cornée (ou *stratum corneum*)
- La couche claire (ou *stratum lucidum*)
- La couche granuleuse (ou *stratum granulosum*)
- La couche épineuse ou couche du corps muqueux de Malpighi (ou *stratum spinosum*)
- La couche basale ou germinative (ou *stratum germinativum* ou *stratum basalis*), couche la plus profonde de l'épiderme et en contact avec la jonction dermo-épidermique.

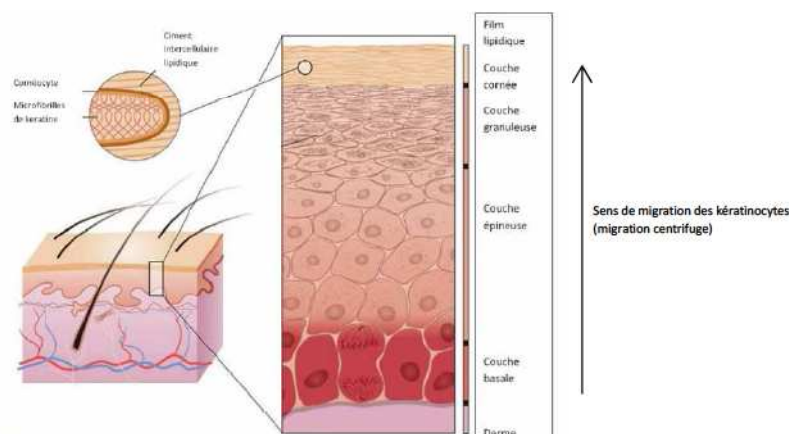


Figure 3 : Couches cellulaires de l'épiderme.
Détails dans le texte. Adaptée de Segre, 2006.

Point de départ du processus de kératinisation, la couche basale est constituée de kératinocytes (du grec « *keras, keratos* », corne, cornée et « *kytos* », cellule) qui se disposent en couche monocellulaire de cellules cylindriques, implantées perpendiculairement sur les papilles du derme. Des filaments intermédiaires, constitués de molécules de kératine, se regroupent en structures protéiques de jonctions cellulaires comme les hémidesmosomes (entre la cellule et le pôle apical) et les desmosomes (entre les cellules). L'appellation « germinative » de cette couche se justifie par la forte activité mitotique des cellules, ou une des cellules filles obtenues migrera pour commencer sa différenciation tandis que l'autre restera pour se diviser à nouveau. Ces activités de renouvellement et de réparation de l'épiderme impliquent l'existence de cellules souches, possédant des capacités d'autorenouveau et de différenciation propre à leur tissu d'origine. Le cytoplasme est particulièrement riche en organites et en mélanosomes, qui sont des grains de mélanine. Ces derniers proviennent des mélanocytes voisins et migrent pour se concentrer autour du noyau : ils protègent ainsi l'ADN (Acide désoxyribonucléique) de l'action des ultraviolets (UV).

Au niveau de la couche épineuse, les cellules sont volumineuses, de forme polygonale et tendent à s'aplatir vers les régions superficielles. Elles se disposent en 5 à 6 couches et tiennent leur nom « d'épineuses » par la présence d'un plus grand nombre de desmosomes, assurant une grande cohésion et à l'origine de la très grande résistance mécanique de cette couche cellulaire.

Concernant la couche granuleuse, 3 couches de kératinocytes aplatis la constituent : leur noyau, ovale et dense, commence à se raréfier en chromatine ; tout comme les organites dans le cytoplasme. La différenciation des kératinocytes épineux en granuleux est en partie contrôlée par une augmentation de la concentration extracellulaire en ion calcium Ca^{2+} , induisant l'activation de protéines dépendantes de cet ion. Tout ceci induit la formation de deux sortes de granulations : la première se compose de kératohyaline (permettant l'agglomération de filaments de cytokératine) et la deuxième contient des lipides, qui seront déversés dans l'espace extracellulaire (pour devenir un ciment intercellulaire de consolidation). Ce deuxième type de granulations porte le nom de kératinosomes.

La couche claire, formée par 3 à 5 couches de cellules plates et claires, ne s'observe que dans les parties où la peau est très épaisse. Elle forme une couche de protection supplémentaire.

Enfin, selon la localisation, 4 à 20 couches cellulaires composent la couche cornée. Les cellules sont ici aplaties et complètement kératinisées, dépourvues d'organites, de noyau et de kératohyaline : elles sont alors appelées cornéocytes. Ces cellules sont remplies de kératine sous forme de faisceaux de filaments enrobés dans une matrice dense, dont la protéine amorphe le constituant est la filaggrine. On distingue deux sous-couches :

- La **couche compacte** (*stratum compactum*) avec des cellules kératinisées étroitement soudées et reliées par des cornéodesmosomes : elles assurent la fonction de barrière de l'épiderme.
- La **couche desquamante** (*stratum disjunctum*), en surface, où a lieu la desquamation des cellules cornées.

Les kératines sont des protéines du cytosquelette (famille des filaments intermédiaires) qui forment un réseau protéique filamenteux pour assurer la résistance de la peau face aux frictions mécaniques qu'elle subit. Ces protéines sont indispensables à la cohésion et à l'intégrité de l'épiderme, et leur rôle structural est altéré par un grand nombre de maladies, résultant de mutations localisées au niveau des gènes.

Chez les mammifères, les kératines sont réparties en deux familles :

- Les kératines épithéliales (ou **cytokératines**), qui sont des kératines molles,
- Les **exokératines** (ou kératines dures), riches en groupements thiols (groupements SH) et formant les poils et les cheveux.

Ces kératinocytes, d'origine ectoblastique, possèdent donc trois grands rôles :

- **Cohésion de l'épiderme**, via les desmosomes assurant l'intégrité cellulaire,
- **Barrière externe**, séparant le milieu extérieur du reste de l'organisme par l'intermédiaire des cornéocytes (forme de différenciation terminale des kératinocytes),
- **Protection contre les rayonnements** ultraviolets, grâce aux mélanosomes.

2. Les mélanocytes

Deuxième groupe cellulaire de l'épiderme, les mélanocytes (du grec « *melas, melanos* », noir et « *kytos* », cellule) assurent la synthèse des mélanines. Il faut savoir que la couleur de la peau possède deux origines : la pigmentation cutanée, avec les mélanines et les caroténoïdes, pour la première ; La vascularisation, avec l'hémoglobine, pour la deuxième.

Les mélanines possèdent un rôle photo-protecteur essentiel à la survie de l'organisme, et la couleur des différents pigments mélaniques est régie par des facteurs génétiques.

a. Histologie

Cellules de grandes tailles et situées sur la lame basale de l'épiderme, les mélanocytes représentent entre 1 et 8 % de la population cellulaire épidermique. Ils possèdent des dendrites, qui sont de nombreux prolongements pouvant atteindre jusqu'à trois couches de kératinocytes. Leur répartition est inégale à la surface du corps : on en trouve par exemple 2400/mm² au niveau des organes génitaux, 2000/mm² pour le visage, et 890/mm² pour le tronc. Leur nombre est relativement stable dans les différentes populations humaines (caucasiennes, négroïdes et mongoloïdes), la différence de couleur cutanée s'expliquant par la qualité et la quantité de pigments que ces cellules produisent. Les mélanocytes sont également présents dans les follicules pileux et dans l'œil (choroïde, iris) (Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, 2017).

Les précurseurs des mélanocytes sont les mélanoblastes. Ces derniers sont issus de la crête neurale embryonnaire et migrent vers l'assise germinative de l'épiderme entre la 8^{ème} et 14^{ème} semaine de vie fœtale. Une fois cette assise atteinte, ils se transforment en mélanocytes. Cette transformation survient également au niveau des follicules pileux.

Les mélanosomes, vésicules contenant la mélanine, sont situés dans les dendrites et migrent le long de ces dernières. Avec l'âge, le nombre de mélanocytes actifs tend à diminuer (à raison d'un peu moins de 10 % tous les 10 ans), et cette diminution d'activité se traduit par l'apparition de poils et de cheveux grisonnants.

Unité épidermique de mélanisation (UEM) : ensemble comprenant 1 mélanocyte entouré de 36 kératinocytes, auxquels il délivre la mélanine produite.

b. Les mélanines

Les mélanines sont des pigments biologiques responsables de la couleur de la peau et des poils. En Chimie organique, ce sont des polymères de radicaux phénol (indole 5-6 quinone), composés aromatiques absorbant la lumière. Selon la structure de la molécule et la concentration, les différentes longueurs d'onde du spectre visible absorbées donneront les couleurs caractéristiques à ces mélanines. Au niveau cutané, il en existe deux groupes :

- Les **eumélanines** (brunes ou noires), molécules très polymérisées constituées de peu de soufre.
- Les **phéomélanines** (jaune-orange), peu polymérisées et avec beaucoup de soufre sous la forme de cystéine (-S-S-cystéinyl-DOPA). Dans ce groupe, on distingue les **trichochromes**, riches en fer et donnant la coloration rousse.

Il existe un troisième groupe, les **neuromélanines**, présentes essentiellement dans la *substantia nigra* (substance noire) et le *locus caeruleus* (tache bleue) du cerveau.

La couleur de la peau s'explique par la **pigmentation cutanée constitutive**, due aux mélanines mais également à la présence de caroténoïdes (jaune-orange) et de l'hémoglobine (blanc rosé-rouge), et par la **pigmentation dite facultative** couramment appelé « bronzage ». Ces 2 types de pigmentation déterminent le phototype d'un individu.

I IVORY	II BEIGE	III LIGHT BROWN	IV MEDIUM BROWN	V DARK BROWN	VI VERY DARK BROWN
<p>Caractéristiques Peaux pâles, cheveux clairs ou roux, enclins aux taches de rousseur. Brûle très facilement et bronze rarement.</p> <p>Protection solaire Risque important de cancer cutané. Besoin de protéger la peau, de préférence avec des vêtements.</p> 	<p>Caractéristiques Peau claire, cheveux clairs, yeux bleus ou marrons. Cheveux noirs possible mais la peau reste claire. Brûle souvent mais peuvent bronzer peu à peu.</p> <p>Protection solaire Risque important de cancer cutané. Besoin de protéger la peau, avec de préférence des vêtements.</p> 	<p>Caractéristiques Légère peau d'olive aux cheveux noirs et aux yeux marron ou vert. Brûle avec une longue exposition au soleil mais, en général, bronze assez facilement.</p> <p>Protection solaire Devraient se protéger sous fort ensoleillement.</p> 	<p>Caractéristiques Yeux marron et cheveux noirs. Brûle avec de très longues expositions très longues mais bronze toujours facilement.</p> <p>Protection solaire Devraient se protéger sous fort ensoleillement.</p> 	<p>Caractéristiques Peau naturellement marron, yeux marron et cheveux noirs. Brûle uniquement avec une exposition excessive au soleil. La peau s'assombrie facilement.</p> <p>Protection solaire Devraient se protéger en extérieur si longues expositions.</p> 	<p>Caractéristiques Peau noire aux yeux brun foncé et aux cheveux noirs. Brûle uniquement avec une exposition extrême au soleil. La peau s'assombrie très facilement.</p> <p>Protection solaire Devraient se protéger en extérieur si longues expositions.</p> 

Figure 4 : Phototypes et besoins photo-protecteurs. Détails dans le texte. Adaptée de NFED, 2017.

Sous l'effet du rayonnement ultraviolet, les mélanines vont subir des transformations structurales. Cette irradiation lumineuse va donner un rôle photo-protecteur aux eumélanines et au contraire un pouvoir carcinogène aux phéomélanines, via les nombreux radicaux libres formés, expliquant ainsi la forte vulnérabilité des personnes blondes ou rousses (El Jami, 2016).

c. Mélanogenèse

La mélanogenèse est le processus de synthèse et de distribution (ou transfert) des mélanines dans l'épiderme.

Cette synthèse se fait à partir d'un acide aminé : la **tyrosine**. Elle nécessite également la présence de plusieurs enzymes, comme la *tyrosinase* (TYR), la *tyrosinase related protein 1* (TYRP1) et la *DOPAchrome tautomérase* (DCT ou TYRP2). Ces dernières sont toutes synthétisées au niveau du réticulum endoplasmique rugueux sous forme inactive, puis subissent leur maturation dans l'appareil de Golgi.

Toute mutation sur les gènes codant ces enzymes affectera la structure de ces dernières et impactera la quantité et/ou la qualité des mélanines synthétisées.

Déroulement :

- Dans un 1^{er} temps, TYR est activée par phosphorylation. Elle catalyse alors l'oxydation de la tyrosine en DOPA (dihydro-phénylalanine).
- Elle réagit à nouveau sur le composé produit, et transforme la DOPA en DOPA-quinone.

La tyrosinase nécessite la présence d'ion cuivre, indispensable à son activité. Cette activité enzymatique est régulée par dégradation contrôlée d'une partie de l'enzyme dans le protéasome.

A ce moment, il existe 2 voies réactionnelles possibles :

- Si le mélanocyte dispose de cystéine (acide aminé soufré), la mélanogenèse s'oriente vers la **synthèse des phéomélanines et des trichochromes**.

Il y a incorporation de cystéine à la DOPA-quinone, pour former de la cystéinyl-DOPA (5-S-cystéinyl-DOPA et 2-S-cystéinyl-DOPA selon l'orientation de la molécule). Puis au final, synthèse de phéomélanines.

- Si la cellule est déplétée en cystéine, il y alors transformation spontanée de la DOPA-quinone en DOPA-chrome, composé de couleur orange, orientant la mélanogénèse vers la **synthèse d'eumélanines**.

La présence ou non de l'enzyme DOPACHrome tautomérase (DCT) déterminera une nouvelle orientation de la cascade de synthèse. En l'absence de cette enzyme, la DOPA-chrome génère du DHI qui s'oxyde et se polymérise rapidement en créant des polymères de haut poids moléculaire : la DHI-mélanine. A l'inverse, sous l'action de la DCT, la DOPA-chrome forme du DHICA pour constituer une autre mélanine plus claire et moins polymérisée : la DHICA-mélanine (cf. Figure 5).

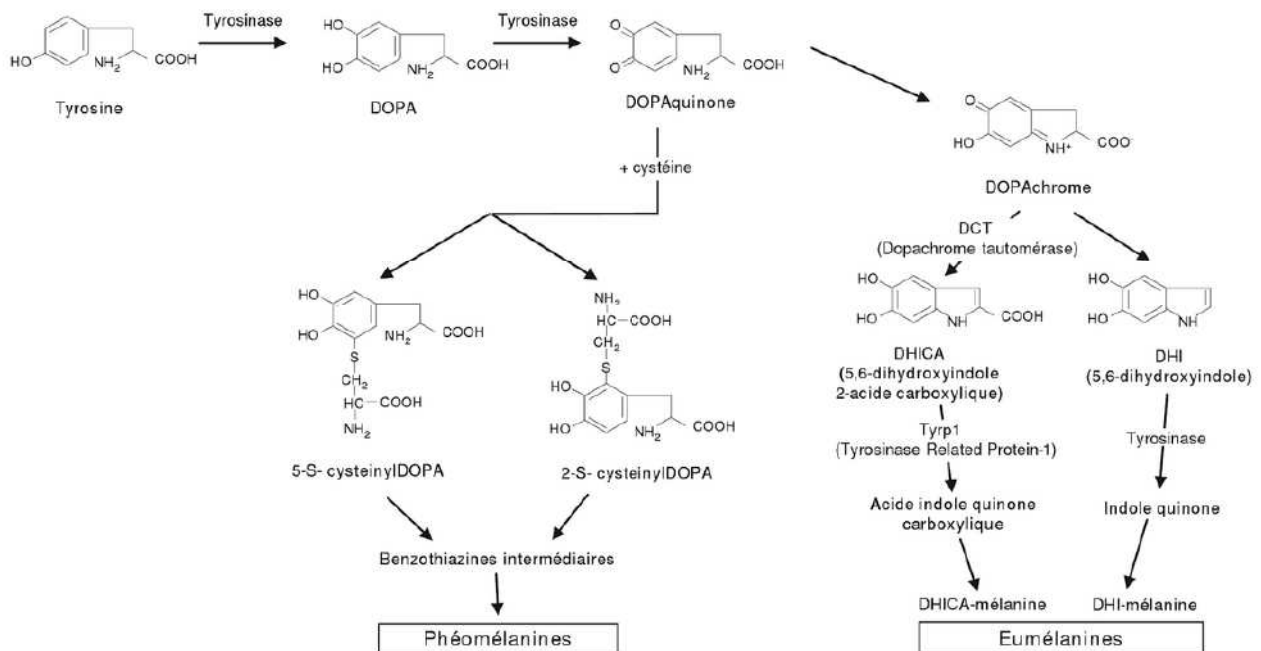


Figure 5 : Biosynthèse des mélanines.
Détails dans le texte. Adaptée de Mélissopoulos, 2012.

Cette mélanogénèse a lieu dans les mélanosomes, organites intracellulaires provenant des endosomes, qui subissent quatre stades de maturation au fur et à mesure de la synthèse des mélanines (cf. Figure 6) :

- **Stade I** : **synthèse de l'organite**, avec des molécules de tyrosinases structurales inactives (filaments hélicoïdaux).
- **Stade II** : **acquisition des différentes molécules** provenant de l'appareil de Golgi, comme les tyrosinases (TYR, TYRP1 et DCT). Les tyrosinases structurales deviennent actives (filaments s'organisant et s'entrecroisant).
- **Stade III et IV** : **opacification progressive du mélanosome** sous l'activité importante des tyrosinases (synthèses des mélanines) jusqu'à saturation, et **migration le long des dendrites** (ces stades correspondent chacun à une intensité de mélanisation). Au cours de cette maturation, les mélanosomes produisant des eumélanines vont s'aplatir tandis que ceux produisant des phéomélanines ou des trichochromes resteront ronds.

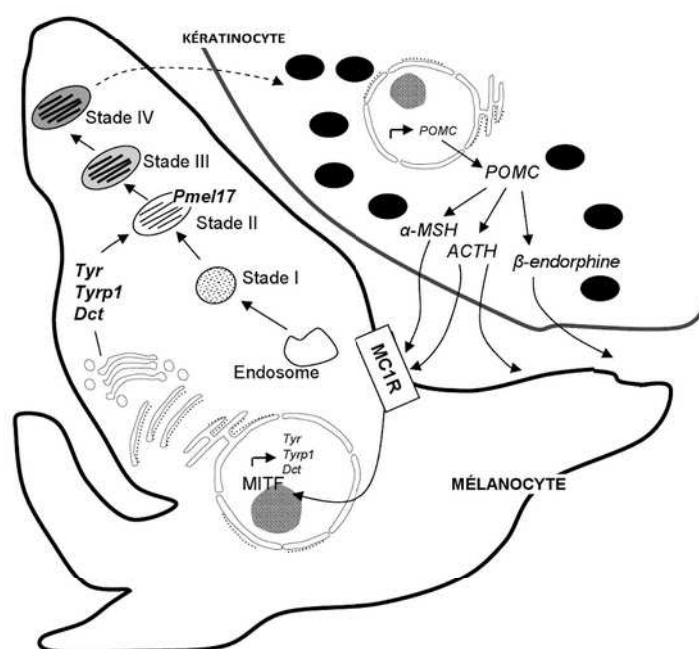


Figure 6 : Formation des mélanosomes synthétisant les eumélanines Il y a 4 stades de maturation puis phagocytose par les kératinocytes. Régulation de la mélanogénèse par les kératinocytes, via synthèse et action des hormones α -MSH (Melanocyte Stimulating Hormone) et ACTH (hormone corticotrope) sur le récepteur MC1R des mélanocytes.

Détails dans le texte. Adaptée de Mélissopoulos, 2012.

Selon le phototype de l'individu, le devenir des mélanosomes dans les couches supérieures de l'épiderme sera différent (cf. Figure 4) :

- Pour les peaux claires dites caucasiennes (phototype I et II), les mélanosomes de phéomélanines seront digérés dans les couches les plus superficielles : ils ne sont donc présents que de la couche basale à la couche épineuse (couche de Malpighi).
- Pour les peaux intermédiaires (phototypes III et IV), les mélanosomes à eumélanines sont phagocytés en gros paquets par les kératinocytes avoisinants, et se maintiennent jusque dans la couche granuleuse.
- Pour les peaux noires (phototypes V et VI), la forte quantité d'eumélanines crée de gros mélanosomes, qui arriveront intacts jusque dans les kératinocytes de la couche cornée.

Du point de vue de la mélanogénèse, la pigmentation cutanée ne dépend pas du nombre de mélanocytes mais des mélanosomes produits. Les phototypes sont déterminés génétiquement (plus de 150 gènes identifiés) et dépendent des paramètres suivants :

- Niveau d'activité des mélanosomes
- Disponibilité en substrat et nature des tyrosinases (TYRP1 ou TYRP2) modulant la nature chimique des mélanines produites (eumélanines et phéomélanines)
- Nombre, type et mode de répartition des mélanosomes dans les kératinocytes avoisinants
- Taux d'élimination ou de dégradation des mélanosomes (Mélissopoulos, et al., 2012).

d. Fonction et régulation

Le rôle physiologique des mélanines est protecteur, car elles ont la propriété d'absorber le rayonnement ultraviolet (UV) qui n'a pas été réfléchi à la surface de la peau (cf. Annexe 4). Cette absorption couvre les rayonnements de 200 à 2000 nm et est exothermique (génère de la chaleur). Les organes vitaux sont ainsi protégés, et les radicaux libres formés par les UV sont neutralisés.

Les eumélanines (phototypes III à VI), hautement polymérisées avec de nombreuses doubles liaisons conjuguées, vont présenter la plus grande absorption. Cependant cette grande absorption peut rendre difficile la production de vitamine D, car les UV sont nécessaires à la synthèse de cette dernière (expliquant ainsi les nombreuses carences en vitamine D des sujets à peau noire vivant dans les pays du nord) (cf. Annexe 5).

A l'inverse, les phéomélanines possèdent deux inconvénients : en plus d'avoir une absorption moindre comparée aux eumélanines, elles amplifient l'effet délétère des UV, en renvoyant l'énergie de ces derniers aux cellules voisines, et ce jusqu'à 3 heures après l'exposition.

La régulation de la mélanogenèse est contrôlée essentiellement par l'hormone mélanotrope, α -MSH (*α -Melanocyte Stimulating Hormone*), qui exerce une action positive sur la pigmentation en activant la tyrosinase. L' α -MSH est synthétisée par les kératinocytes à partir de la pro-opiomélanocortine (POMC), tout comme des hormones bien connues qui sont l'hormone corticotrope ACTH (*adrenocorticotropic hormone* ou adrénocorticotrophine) et la β -endorphine.

Par fixation au récepteur membranaire MC1R (*MelanoCortin 1 Receptor*) des mélanocytes, l' α -MSH et l'ACTH vont augmenter la production d'AMP cyclique (adénosine monophosphate), qui est un intermédiaire réactionnel, et celui-ci induira l'activation du facteur de transcription MITF (*Microphthalmia Associated Transcription Factor*). Ce facteur activera la transcription des gènes des enzymes nécessaires à la synthèse des mélanines.

La sécrétion de β -endorphine dans la circulation sanguine pourrait contribuer à la recherche d'un état de bien-être, procuré par l'exposition solaire (bronzage).

Il existe d'autres facteurs régulant la fabrication des pigments mélaniques, comme par exemple les hormones sexuelles, qui provoquent une hyperpigmentation de certaines régions (aréoles des seins, muqueuse génitale, visage avec le « masque de grossesse »), et certains oligoéléments, comme le cuivre (qui active la tyrosinase et TYRP1) (Yamaguchi, et al., 2007).

3. Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans sont présentes dans la peau et dans les muqueuses. Avec une densité de 400 à 800/mm², elles représentent 2 à 5 % de la population cellulaire épidermique. On les trouve plus particulièrement dans la couche basale et supra-basale de l'épiderme, où ces cellules forment un vaste réseau avec leurs nombreuses dendrites.

Ces cellules dérivent de précurseurs médullaires CD34+, qui sont à l'origine également des monocytes et des cellules dendritiques. Ces précurseurs sont issus de la moelle osseuse, et migrent jusqu'à l'épiderme où ils se transforment en cellules de Langerhans. Leur nombre diminue avec l'âge et chez les personnes vivant en régions très ensoleillées.

Les cellules de Langerhans sont des « macrophages » et elles possèdent la capacité de présentation antigénique (présentation aux lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques). Cette présentation consiste à internaliser et dégrader les exo-antigènes par la voie des endosomes, puis les ré-exprimer en surface sous forme de peptides associés aux molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de classe II, pour les présenter à terme aux lymphocytes TCD4+. Ces cellules participent donc à l'immunisation de l'organisme. (Valladeau, 2006)

4. Les cellules de Merkel

Localisées dans la couche basale avec une distribution corporelle irrégulière, ces cellules sont dispersées ou regroupées en amas appelés « corpuscules » ou « disques de Merkel ». Leur nombre est plus important au niveau des lèvres, du visage, des paumes et des plantes de pied.

Cellules neuro-épithéliales, elles dérivent des cellules souches de l'épiderme fœtale et jouent un rôle de mécanorécepteur. En effet, leurs prolongements cytoplasmiques infiltrés entre les kératinocytes enregistrent les moindres vibrations à l'intérieur de l'épiderme, et les transmettent à des terminaisons nerveuses. Ces cellules sont responsables du tact discriminatif épicrotique, permettant la reconnaissance de détails par le toucher (lecture de l'écriture braille par les aveugles) (Moll, et al., 2005).

5. Les lymphocytes intra-épithéliaux (IEL)

Ce sont des lymphocytes T particuliers, qui résident entre les cellules épithéliales. Ils forment une population très hétérogène, et ils expriment un récepteur TCR (*T-Cell Receptor* ou récepteur de cellules T) composés des glycoprotéines $\alpha\beta$ ou $\gamma\delta$ sur leur surface cellulaire. Ils sont présents dans la peau et dans la couche épithéliale présente dans l'intestin, le tractus biliaire, la cavité buccale, les voies respiratoires supérieures et les poumons, ainsi que dans le tractus reproducteur. Ils participent à la défense immunitaire de l'organisme (Lambolez, et al., 2013).

B. Le derme

Tissu conjonctif richement vascularisé et innervé, le derme a un rôle de soutien et de nutrition de l'épiderme. Son épaisseur est variable, de 0,6 mm pour les paupières jusqu'à 3 mm au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds. Il est formé de deux couches : la couche papillaire et la couche réticulaire.

En surface, la couche papillaire est assez lâche et représente 1/5^{ème} de l'épaisseur totale du derme. Elle est constituée de fibres élastiques (élastine) et de collagène perpendiculaires à l'épiderme. Elle forme des papilles et des crêtes épidermiques, qui sont à l'origine des empreintes digitales. C'est également le lieu où s'effectuent les échanges nutritifs avec les couches profondes de l'épiderme, via les plexus sous-papillaires.

La couche réticulaire est plus dense et tient son nom des grosses fibres de collagène entrelacées et disposées en faisceaux épais et irréguliers. Elle est traversée par de nombreux vaisseaux sanguins, allant des plexus sous-papillaires à la jonction derme-hypoderme (Mélissopoulos, et al., 2012).

C. L'hypoderme

Il s'agit d'un tissu conjonctif graisseux et vascularisé, composé d'adipocytes (tissu adipeux blanc) groupés en petits lobules. On y trouve également d'autres types cellulaires, notamment des glandes sudoripares et des terminaisons nerveuses sensibles à la température (froid) et à la pression.

Ce tissu n'est pas présent au niveau des paupières, des oreilles et des organes génitaux masculins. La protection thermique, mécanique (absorption des chocs) et la réserve énergétique pour l'organisme sont les nombreux rôles qu'il assure (Mélissopoulos, et al., 2012).

II. Le mélanome (ou tumeur mélanocytaire)

A. Une maladie cutanée

Les cancers cutanés sont parmi les plus fréquents des cancers. En France, un cancer diagnostiqué sur trois est un cancer de la peau. Le nombre de nouveaux cas de cancers de la peau a d'ailleurs triplé entre 1980 et 2012.

Ceci peut s'expliquer par l'évolution des habitudes d'exposition aux rayonnements ultraviolets solaires et artificiels au cours des 40 dernières années, et ce malgré les programmes et moyens de prévention. Ces expositions restent le facteur de risque le plus important dans le développement de tels cancers (INCa, 2016).

Les cancers cutanés peuvent être classés en deux grands groupes : **carcinomes** et **mélanomes**. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 2 à 3 millions de cancers cutanés non mélanocytaires et 132 000 mélanomes malins sont enregistrés chaque année dans le monde (WHO, 2017).

Les carcinomes :

Cancers cutanés les plus fréquents et les moins agressifs, il en existe deux types :

- Les **carcinomes basocellulaires**, les plus fréquents, se développant à partir des kératinocytes de la couche basale de l'épiderme et des cellules des follicules pileux. Ils apparaissent de façon spontanée, sans lésions précancéreuses existantes, et représentent l'affection maligne la plus courante chez l'Homme. Les principaux facteurs de risque sont le phénotype cutané et l'exposition solaire (de manière brutale et répétée, surtout pendant l'enfance).
- Les **carcinomes épidermoïdes ou spinocellulaires**, qui se développent aux dépens des kératinocytes de la couche épineuse de l'épiderme (corps muqueux de Malpighi). Ils peuvent apparaître *de novo* ou à partir d'une lésion cutanée précancéreuse, et s'observent le plus souvent chez la personne âgées (âge moyen 75 ans) (Guillot, et al., 2012).

Les mélanomes :

Tumeur maligne des mélanocytes, c'est le cancer cutané le moins fréquent mais le plus agressif. En effet, il ne représente que 4 % de tous les cas répertoriés, mais est responsable à lui seul de 79 % des morts attribués au cancer cutané.



Figure 7 : Carcinomes
Carcinome basocellulaire (gauche) et épidermoïde (droite)
Détails dans le texte. Adaptée de Lopes, 2016.



Figure 9 : Mélanome
Détails dans le texte. Adaptée du SNDV, 2017.

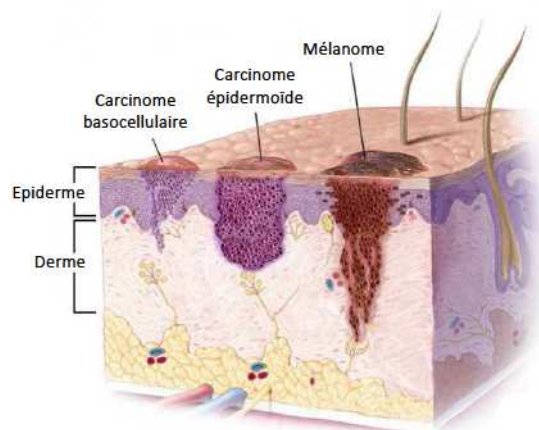


Figure 8 : Types de cancers cutanés
Détails dans le texte. Adaptée d'ACS, 2017.

1. Epidémiologie

Avec 14 325 nouveaux cas de mélanomes cutanés estimés en 2015 en France métropolitaine (7 083 hommes et 7 242 femmes), le mélanome représente 3,7 % de l'incidence des cancers (3,4 % chez l'homme, 4,2 % chez la femme). Le taux d'incidence (standardisé monde) estimé était en 2015 de 13,6 pour 100 000 hommes et 13,5 pour 100 000 femmes.

1 773 décès par mélanomes cutanés ont été comptabilisés cette même année (1 033 hommes et 740 femmes), soit 1,2 % des décès par cancer chez l'homme comme chez la femme.

L'âge médian de diagnostic en 2012 était de 64 ans chez la femme et 61 ans chez l'homme, pour un âge médian de décès de 74 ans chez la femme et 69 ans chez l'homme.

C'est le cancer pour lequel l'incidence (nombre de nouveaux cas par an) augmente le plus rapidement (environ 10 % par an depuis les 50 dernières années) (INCa, 2016).

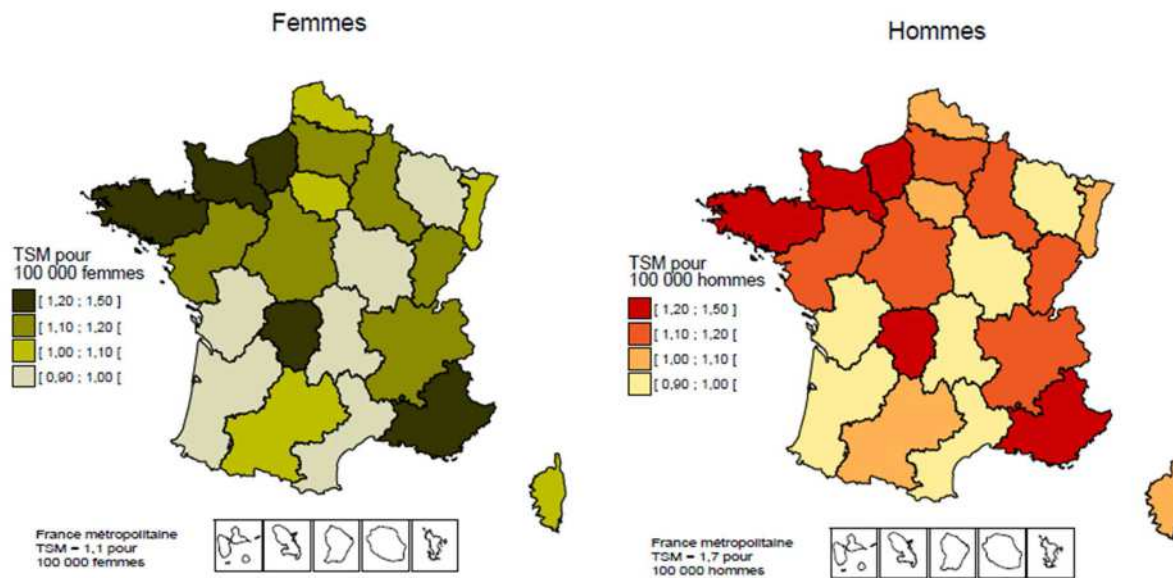


Figure 10 : Taux standardisés à la population mondiale (TSM) de mortalité par mélanome
Taux représenté à l'échelle régionale en France métropolitaine et dans les DOM (2005-2009)
Détails dans le texte. Adaptée de l'INCa, 2016.

La Bretagne est une région particulièrement touchée par cette maladie, et ceci semble s'expliquer par l'accumulation de différents facteurs, à la fois génétiques et environnementaux :

- Faible ressenti des UV lors de l'exposition au soleil, s'expliquant par :
 - Une forte couverture nuageuse (qui cache le soleil mais laisse passer les UV)
 - Une région fortement ventée (diminuant ainsi de quelques degrés la température extérieure ressentie)
- Population essentiellement à peaux claires (origine celte)
- Région essentiellement agricole (expositions solaires longues et répétées)

Ces différents facteurs conduisent ainsi les bretons à sous-estimer les dangers du soleil et à délaisser tout moyen de prévention. La culture de la « protection solaire » est peu répandue et les mentalités et pratiques difficiles à changer.

Dans le monde, 232 130 nouveaux cas de mélanome ont été estimés en 2012 (soit 1,6 % de l'ensemble des cancers tous sexes confondus) dont près de 43 % survenant en Europe.

En Europe, les taux d'incidence les plus élevés sont observés dans les pays du nord de l'Union européenne (Norvège, Suède, Danemark), mais également en Suisse, aux Pays-Bas et en Slovénie (taux supérieur à 15/100 000). Les taux les plus faibles se trouvent dans le sud de l'Europe (Albanie, Bosnie-Herzégovine, Grèce, Chypre) et en Europe de l'Est (Moldavie, Roumanie, Bulgarie), où les taux sont inférieurs à 5 pour 100 000. La France occupe une position intermédiaire.

Concernant le reste du globe, la Nouvelle-Zélande et l'Australie sont les deux pays les plus touchés, avec un taux d'incidence respectif de 35,8 et 34,9 pour 100 000 habitants. Les pays d'Afrique et d'Eurasie se situant proche du Tropique du Cancer possèdent les taux les plus faibles (Maghreb, Proche-Orient, Inde...) (IARC, 2012).

Ce sont les pays développés qui possèdent les plus fortes incidences, probablement dues aux phototypes et à la pratique d'une exposition solaire récréative.

Parallèlement, le taux de mortalité suit globalement la même répartition géographique que celle de l'incidence, avec quelques exceptions comme la Russie et le Congo, où les taux d'incidence sont relativement faibles.

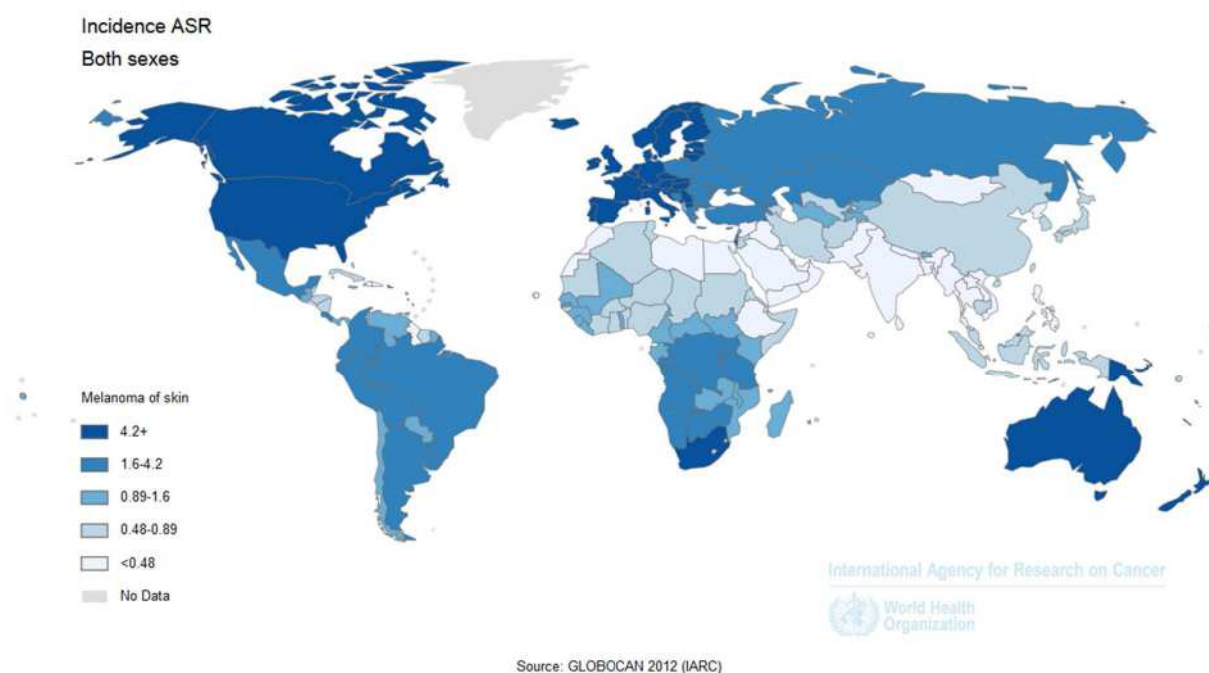


Figure 11 : Taux d'incidence du mélanome dans le monde en 2012.
Détails dans le texte. Adaptée de l'IARC, 2012.

2. Physiopathologie

Le mélanome a pour origine une transformation maligne des mélanocytes. Bien que corrélé à l'exposition solaire brutale et intense (brûlure solaire), il peut apparaître sur des zones non exposées aux UV. Les mécanismes d'apparition ne sont toujours pas totalement élucidés.

a. Définition

80 % des mélanomes de la peau se développent à partir d'une peau saine, c'est-à-dire une peau ne présentant aucune tache ou lésion. Ils apparaissent sous la forme d'une tache pigmentée qui ressemble à un grain de beauté. Dans 20 % des cas, ils se développent à partir d'un grain de beauté (aussi appelé *nævus*) préexistant.

Les mélanomes résultent d'anomalies de formation de l'ADN, conduisant à une multiplication anarchique des mélanocytes. Le processus d'extension est encore mal connu, mais il existe 4 modèles de développement qui ont été avancés par différentes études.

i. Modèle de développement linéaire (ou modèle de Clark)

Il s'agit du modèle couramment admis par la communauté scientifique, où l'extension s'effectue de manière biphasique.

Le développement commence par la formation de lésions bénignes *in situ* : les *nævi* bénins. Certains de ces *nævi* peuvent présenter des dysplasies, et sont alors appelés *nævi* atypiques. Lors d'une mutation, une cellule va acquérir une capacité de prolifération : sa croissance suivra alors une extension horizontale et superficielle, sans franchissement de la membrane basale. La durée de cette phase dépend du type anatomo-clinique de mélanome. Ces cellules cancéreuses étant à distance du drainage lymphatique et veineux, le risque de dissémination métastatique s'en trouve limité.

Dans un second temps, une croissance verticale apparaît, où les cellules acquièrent un caractère invasif. Elles franchissent la membrane basale et prolifèrent dans le derme plus ou moins profondément. Cette phase est à haut risque métastatique.

Ce sont ces deux phases qui amènent à la formation de la tumeur primaire.

L'étape finale est la formation de métastases et leur dissémination via une extension régionale, principalement par voie lymphatique, mais aussi par voie sanguine.

Dans 70 à 80 % des cas, le premier évènement métastatique est une métastase locorégionale, cutanée ou ganglionnaire. Des métastases à distance peuvent exister, notamment dans le foie, les poumons, les os, la peau et le cerveau.

Le risque métastatique persiste toute la vie, et des métastases tardives restent possibles même des années après l'excision du mélanome primitif (INCa, 2010 ; Damsky, et al., 2014 ; Miller, et al., 2006)

Ce modèle de développement peut expliquer la physiopathologie de la plupart des mélanomes, mais pas ceux dont l'évolution est moins linéaire et plus complexe.

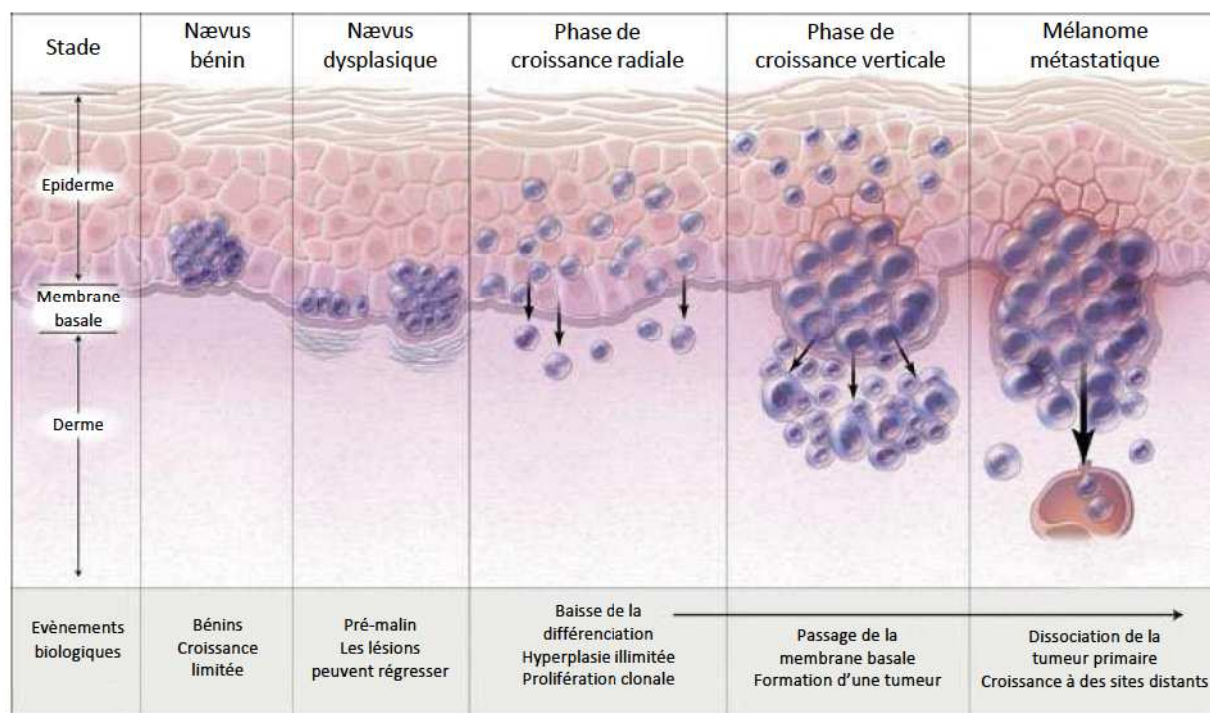


Figure 12 : Modèle de développement linéaire du mélanome

Évènements biologiques et changements moléculaires dans la progression du mélanome.

Détails dans le texte. Adaptée de Miller, et al., 2006.

ii. Modèle des cellules souches cancéreuses

On attribue généralement l'origine des mutations cancérogènes à deux principales sources : les facteurs héréditaires et les facteurs environnementaux.

De récentes études soulignent la probable existence d'une troisième origine, qui résulterait d'erreurs lors de la réplication de l'ADN (Tomasetti, et al., 2017) et de la réparation de l'ADN (Trosko, et al., 2017). L'association de ces deux phénomènes est également envisagée, où une erreur de réplication irréparable pourrait entraîner d'autres erreurs de réparation en cascade (Trosko, et al., 2017).

Ces erreurs concerneraient les cellules souches, ou du moins des sous-populations cellulaires possédant les mêmes caractéristiques, et qui auraient la capacité de proliférer et générer des progéniteurs cellulaires cancéreux. Ces derniers seraient à l'origine de lignées cellulaires différenciées, dont les cellules filles formeraient la tumeur.

De plus, il se pourrait que cette faculté d'auto-renouvellement soit asymétrique : elle permettrait, lors de la division cellulaire, d'obtenir une cellule souche identique à la cellule mère et une cellule fille (et non deux cellules filles). Cette asymétrie expliquerait l'hétérogénéité de la masse tumorale.

Une récente étude épidémiologique sur 17 types de cancer aurait permis de constater que ces mutations réplcatives, sur des gènes promoteurs, seraient responsables des deux tiers des mutations des cancers humains (Tomasetti, et al., 2017). Toutefois, l'interprétation de ces résultats a été vivement critiquée (Choi, 2017).

Cette hypothèse n'est pas pour autant abandonnée, car elle pourrait expliquer certains sous-ensembles de mélanomes où le développement des métastases ne suivrait pas un modèle linéaire, mais plutôt un processus bien plus complexe (Damsky, et al., 2014). Enfin, elle accrédirait le fait qu'un mélanome se développe plus fréquemment à partir d'une lésion préexistante (de 70 à 80 % des cas) (Damsky, et al., 2014).

Si cette hypothèse se confirmait, elle offrirait également un avantage majeur dans la prise en charge thérapeutique du mélanome. En effet, le développement d'une cellule souche mutée dépend de plusieurs facteurs, notamment la nécessité d'être exposé à un agent promoteur pour déclencher le processus d'amplification clonal (par exemple les UV). Cette exposition se doit d'être régulière et chronique, et doit se réaliser en l'absence de promoteurs anti-tumoraux (pouvant être des antioxydants) (Trosko, et al., 2017).

Etant donné que ce processus de promotion demande du temps, il serait alors possible de mettre en place un dépistage précoce et une capacité d'intervention, afin de contrer le développement tumoral (Tomasetti, et al., 2017).

iii. Modèle de développement parallèle des métastases

Les cellules tumorales du mélanome primitif seraient latentes mais leur localisation provoquerait une dissémination précoce de cellules métastatiques. Cet état non prolifératif s'expliquerait par une incompatibilité entre les cellules cancéreuses et le microenvironnement. En parallèle, les cellules disséminées (métastases) auraient un développement bien plus rapide, se développant et s'exprimant bien avant celles de la tumeur primaire : ce modèle pourrait expliquer la présence de mélanome sans tumeur primitive cutanée (Damsky, et al., 2014).

Ce modèle est vivement débattu depuis l'avènement de l'analyse transcriptomique, qui permet d'étudier le transcriptome des différentes métastases d'un même patient (c'est-à-dire l'ensemble des transcrits comme les ARN messagers issus de la transcription des gènes)

iv. Modèle de développement dépendant du microenvironnement

Système architectural complexe et dynamique, le microenvironnement est un composant important dans la régulation du développement tumoral. Il se compose de fibroblastes, de cellules endothéliales, immunitaires et de molécules solubles dans la matrice extracellulaire.

Dans les conditions physiologiques, il possède un rôle suppresseur de tumeur qui est assuré par les cellules du système immunitaire et la matrice extracellulaire. Cependant, il arrive que dans certains cas, le microenvironnement soutienne la croissance tumorale et sa migration (Andersen, et al., 2014). L'association de ces deux effets impose une pression de sélection sur la tumeur, pouvant conduire à la formation d'une population tumorale spécifique, notamment métastatique (Barbai, et al., 2015).

Ce processus peut se décomposer sous deux aspects : l'un concerne les facteurs liés à la tumeur elle-même, et l'autre à ceux issus de l'hôte. Il existe une communication bilatérale entre les cellules tumorale et leur environnement. Au sein d'une même tumeur, les différentes cellules qui la composent font face à différents microenvironnements, définis par leurs localisations, leurs accès à l'oxygène et aux nutriments (Brandner, et al., 2013).

Les kératinocytes contrôlent physiologiquement la localisation et le comportement prolifératif des mélanocytes dans l'épiderme.

En cas de rupture de cet équilibre (perturbation de l'homéostasie cellulaire) et lorsqu'un mélanome se développe, les cellules tumorales peuvent prendre le dessus sur leur microenvironnement et engendrer des effets pro-oncogènes, permettant ainsi le développement tumoral.

Dans le cas du mélanome métastatique, plusieurs gènes ont été identifiés comme participant à l'activation du microenvironnement pour former une « niche métastatique ».

Par exemple les fibroblastes, principaux composants du stroma (tissu conjonctif à la fois support et nourricier) sont « reprogrammés » comme fibroblastes associés à la tumeur naissante et fournissent alors une partie de l'environnement moléculaire pour la tumeur primaire (Mitra, et al., 2012).

Cette interaction peut fournir un phénotype angiogénique (Folkman, 2002), des réarrangements de la matrice extracellulaire via la production et le stockage de chimiokines et de facteurs de croissance (Weigelt, et al., 2008), et des changements dans le potentiel migratoire de la tumeur (Xu, et al., 2014).

Des études montrent également que ce même environnement est retrouvé au niveau des sites métastatiques à distance de la tumeur originelle, permettant ainsi de favoriser la colonisation de ces sites par les clones tumoraux (Nguyen, et al., 2009).

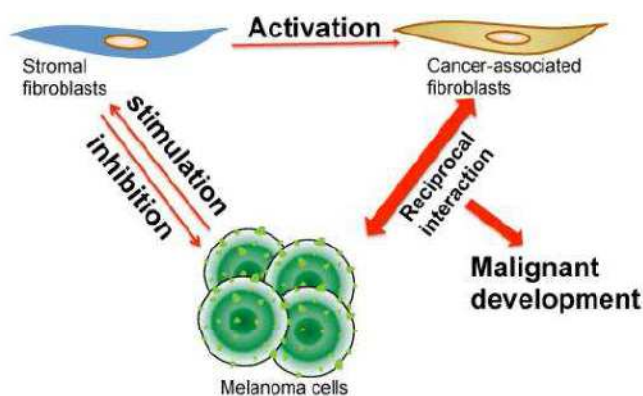


Figure 13 : Interaction entre fibroblastes et cellules de mélanome
Détails dans le texte. Adaptée de Zhou, et al., 2015.

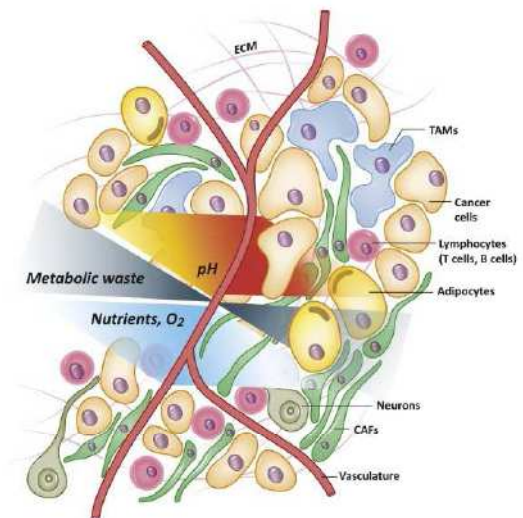


Figure 14 : Microenvironnement tumoral
Détails dans le texte. Adaptée de Costas, et al., 2017.

b. Classifications

Deux classifications sont officiellement reconnues pour le mélanome : la classification anatomopathologique et la classification histologique.

i. Classification anatomopathologique

On distingue quatre types anatomo-cliniques de mélanome, selon sa localisation et ses phases de développement horizontal et vertical.

Mélanome superficiel extensif

Le mélanome superficiel extensif (SSM ou *Superficial Spreading Melanoma*) représente 70 à 80 % des cas. Il se caractérise par une phase de croissance horizontale *in situ* (croissance intra-épidermique) très longue, précédant de plusieurs mois à plusieurs années la phase de croissance verticale. Lors de celle-ci, les cellules tumorales traverse la jonction dermo-épidermique, induisant un risque important de métastases.

Il est lié à des coups de soleil importants, en particulier durant l'enfance et/ou sur les peaux sensibles (phototypes I et II). Il se développe généralement à partir d'un nævus préexistant, congénital ou non récemment modifié. Ce mélanome peut se développer sur tout le tégument, mais le plus souvent sur le cou, la partie supérieure du tronc ou les jambes (SNDV, 2016).

Cliniquement, la lésion est irrégulière, plane, de couleur beige à brun, avec parfois des zones pigmentées appelées « zones de régression ». En phase verticale, la tumeur devient alors nodulaire (HAS, 2006).



Figure 15 : Mélanome superficiel extensif
Détails dans le texte. Adaptée du SNDV, 2017.

Mélanome de Dubreuilh

Lié à des expositions répétées aux UV, il apparaît généralement sur les zones exposées : visage, cou et dos des mains et des avant-bras. Ce mélanome représente 5 à 10 % des cas et est essentiellement superficiel.

La tumeur apparaît en réalité à partir d'une lésion précancéreuse. Cette lésion se développe durant une phase d'extension qui précède la phase tumorale, sous forme d'une lésion maculeuse brun-noir, à bords irréguliers et s'étendant horizontalement pendant 10 à 20 ans.

C'est l'épaississement ou le bourgeonnement de l'anomalie préexistante qui correspond à l'apparition du mélanome (HAS, 2006 ; SNDV, 2016).

L'évolution est essentiellement locale, avec un faible risque de métastases : son pronostic est relativement bon.



*Figure 16 : Mélanome de Dubreuilh (situé sur une joue)
Détails dans le texte. Adaptée de l'Atlas Derm., 2017.*

Mélanome acro-lentigineux ou « Mélanome des extrémités »

Non lié à l'exposition aux UV, il représente 5 % des mélanomes chez les Caucasiens, mais concerne beaucoup plus (60 % environ) les Asiatiques et les Africains. Les cellules tumorales évoluent de manière semblables aux mélanomes à extension superficielle, mais le pronostic est ici bien plus mauvais, d'autant plus qu'il résulte d'un diagnostic tardif. La tumeur survient le plus souvent sur la paume des mains, la plante des pieds ou sous les ongles, et peut être initialement confondue avec une verrue (HAS, 2006 ; SNDV, 2016).

Au niveau des paumes et des plantes, il se caractérise par une lésion ulcérée achromique, évoluant sur plusieurs mois.

Pour les ongles, il prend la forme d'une bande pigmentée longitudinale, s'étendant progressivement, sans aucun débord de pigmentation sur le repli sous-unguéal : on parle alors de signe de Hutchinson.



Figure 18 : Mélanome acro-lentigineux plantaire
Détails dans le texte. Adaptée de PCDS, 2017.



Figure 17 : Mélanome acro-lentigineux inguéal
Détails dans le texte. Adaptée de Sandoval, 2012.

Mélanome nodulaire

Concernant 4 à 18 % des cas, ce mélanome s'étend rapidement et est d'emblée invasif, ce qui fait de lui la forme la plus agressive. En effet, son évolution est directement verticale (en profondeur) et peut évoluer en quelques mois ou même quelques semaines. Le risque de métastases par extension lymphatique est donc précoce.

Il se manifeste le plus souvent au niveau de la tête, du cuir chevelu, du cou ou du tronc, mais il peut toucher toutes les parties du corps, y compris celles non exposées aux ultraviolets. Il s'agit habituellement d'un « bouton » brun-noir, ou plus souvent rouge, à croissance rapide et pouvant saigner au moindre frottement (HAS, 2006 ; SNDV, 2016).

Bien que difficile, un diagnostic anticipé est indispensable pour assurer un bon pronostic.



Figure 19 : Mélanome nodulaire
Détails dans le texte. Adaptée de Dréno, 2017.



Figure 20 : Mélanome de Dubreuilh évoluant
en mélanome nodulaire
Détails dans le texte. Adaptée de Dermatonet, 2017.

ii. Classification histologique

Il s'agit des classifications traditionnelles, prenant en compte soit le niveau d'invasion dermique (indice de Clark), soit l'épaisseur tumorale (indice de Breslow).

Indice de Clark

Le niveau d'invasion est basé sur le concept de franchissement de barrières anatomiques. Cette classification permet de définir 5 stades, dénommés Clark avec un chiffre allant de I à V :

Tableau 1 : Indice de Clark

Niveau de Clark & MIHM	Description histologique
I	Mélanome <i>in situ</i> (strictement intra-épidermique) Les cellules se situent au-dessus de la couche basale
II	Invasion du derme papillaire Les cellules sont encore absentes du derme réticulaire
III	Invasion de la jonction réticulo-papillaire du derme La tumeur atteint cette jonction, où commence la formation des faisceaux de collagène
IV	Invasion du derme réticulaire Présence de cellules tumorales entre les faisceaux de collagène du derme réticulaire
V	Invasion de l'hypoderme Les cellules malignes atteignent les tissus sous-cutanés

Adapté de VIDAL, 2017.



Figure 21 : Schéma des différents niveaux de l'indice de Clark
Détails dans le texte.
Adaptée de l'UMVF, 2017.

Indice de Breslow

Cette classification est basée sur la mesure en millimètre de l'épaisseur de la tumeur, à l'oculaire micrométrique, à partir d'une coupe histologique standard. Elle mesure l'épaisseur maximum comprise entre les cellules superficielles de la couche granuleuse épidermique et la base de la tumeur (cellule maligne la plus profonde) (InfoCancer, 2016) (cf. Tableau 2).

L'épaisseur est une appréciation de la masse de la tumeur et de sa prolifération verticale. Il existe une corrélation presque linéaire entre l'épaisseur et le pronostic.

Tableau 2 : Indice de Breslow

Niveau de Breslow	Épaisseur tumorale	Survie à 5 ans
I	< 0,75 mm	91 - 95 %
II	0,75 – 1,5 mm	77 - 89 %
III	1,51 – 4 mm	63 - 79 %
IV	> 4 mm	45 - 67 %

Concernant la survie à 5 ans, le taux le plus faible correspond à un mélanome non ulcéré et le plus fort à un mélanome ulcéré.
Adapté de HAS, 2006.

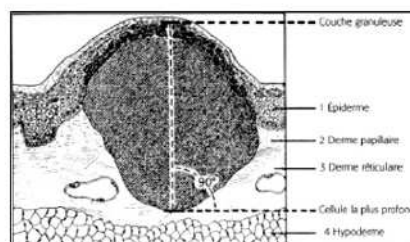


Figure 22 : Mesure de l'indice de Breslow
Détails dans le texte.
Adaptée de l'UMVF, 2017.

Stadification selon l'AJCC 2009

La 7^{ème} édition de l'AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) utilise la classification **pTNM** (« *Tumor, Nodes, Metastasis* ») et le préfixe « p » pour les mesures effectuées en laboratoire sur les pièces d'exérèse) qui prend en considération plusieurs critères :

- Le statut du ganglion sentinelle avec l'épaisseur (en millimètres) de la tumeur primaire et l'ulcération (**paramètre T**).
- L'invasion métastatique des ganglions régionaux et la présence de micro-métastases dans le ganglion sentinelle (**paramètre N**).
- L'agressivité de la maladie suivant le type de métastases à distance et l'élévation des « LDH » dans le sang (**paramètre M**) (AJCC, 2009) (cf. Tableau 3 et Annexe 1).

Tableau 3 : Classification AJCC simplifiée du mélanome. Adapté de VIDAL, 2017.

Stade du mélanome		Caractéristiques
Mélanome localisé	Stade I	Stade IA Tumeur primitive sans ulcération, localisée dans le derme papillaire < 0,75 mm d'épaisseur
		Stade IB Tumeur primitive sans ulcération, localisée dans le derme papillaire 0,75 – 1,50 mm d'épaisseur
	Stade II	Stade IIA Tumeur plus ou moins ulcérée, envahissant le derme réticulaire 1,50 – 3 mm d'épaisseur
		Stade IIB Tumeur plus ou moins ulcérée, envahissant le derme réticulaire 3 – 4 mm d'épaisseur
Métastases régionales	Stade III	Présence de métastases ganglionnaire régionales ou en transit
Métastases à distance	Stade IV	Présence de métastases à distance

3. Diagnostic

Le pronostic dépendant largement de l'extension de la maladie au moment du diagnostic, la détection et la prise en charge d'un mélanome doivent être précoces.

L'apparition d'une lésion pigmentée suspecte (cas le plus fréquent), le plus souvent sous forme d'une tache irrégulière, ou la modification d'un nævus (grain de beauté) jusqu'alors stable, peuvent alerter sur la présence d'un mélanome de la peau.

Un interrogatoire permettra de rechercher d'éventuels antécédents (personnels et familiaux), d'identifier des facteurs de risque et de prendre en compte la présence de comorbidités.

a. Clinique

L'orientation du diagnostic clinique repose sur l'analyse sémiologique d'une lésion pigmentée, à l'aide de la **règle ABCDE** (Asymétrie, Bordure, Couleur, Diamètre, Évolution), chaque fois que possible (cf. Annexe 2). Certaines formes cliniques ne répondent pas strictement aux critères de la règle ABCDE et rendent alors le diagnostic plus difficile.

Selon cette règle, une lésion susceptible d'être un mélanome est :

- Une lésion asymétrique (**critère A**) ;
- Avec des bords irréguliers, encochés, polycycliques, nettement délimités par rapport à la peau environnante (**critère B**) ;
- De couleur inhomogène, où toutes les nuances chromatiques de la mélanine, du brun clair au noir foncé, pouvant être observées (**critère C**). Des zones blanches où le pigment a disparu, des zones rouges inflammatoires ou des zones cicatricielles qui apparaissent bleutées peuvent également être observées ;
- De diamètre > 6 mm (**critère D**) ;
- Evolutive dans sa taille (la lésion s'élargit), sa couleur ou son épaisseur (**critère E**).

L'examen clinique doit être complet, en particulier sur l'inspection et la palpation de la totalité du revêtement cutané, des muqueuses accessibles et de toutes les aires ganglionnaires. Ceci dans le but de rechercher une extension locorégionale, un deuxième mélanome, un nævus atypique ou des nodules sous-cutanés (HAS, 2006 ; HAS, 2012).

La dermoscopie (ou microscopie de surface ou « microscopie en épiluminescence ») peut être utilisée afin d'orienter le diagnostic et d'augmenter sa précision.

b. Histologique

Le diagnostic final de mélanome cutané est établi sur l'examen anatomopathologique. Il se fait sur une excision complète de la lésion et non sur une biopsie, cette dernière pouvant entraîner des erreurs diagnostiques. Exceptionnellement, le dermatologue pourra être amené à la réaliser sur certaines lésions.

Le tissu tumoral (primitif ou métastatique) prélevé sera également fixé dans du formol (formaldéhyde), afin de pouvoir faire l'objet d'études moléculaires ultérieures dans un objectif thérapeutique (recherche de la mutation BRAF V600E, etc...).

Par cet examen anatomopathologique, le dermatologue confirme ou non le mélanome, et le cas échéant, précise son type histologique, son épaisseur (indice de Breslow, cf. Annexe 3) et la présence d'une ulcération. Pour certains mélanomes, l'indice mitotique (nombre de mitoses/mm²) sera également mesuré.

c. Différentiel

La similitude des symptômes cliniques du mélanome, comparée à d'autres affections cutanées, imposent au dermatologue un grand respect des protocoles et une parfaite maîtrise des biopsies. En effet, seule la biopsie permet de faire la distinction, et celle-ci doit être complète et réalisée après palpation du ganglion sentinelle. Même les nævi retirés à des fins esthétiques doivent faire l'objet d'une étude histologique.

Une excision ou une biopsie incomplète d'un nævus peut entraîner une récurrence.

Il existe d'autres affections pouvant être confondues avec un mélanome : nævus bénin/atypique, kératose séborrhéique, angiokératome, hémangiome, carcinome basocellulaire, etc...

d. Recherche de mutations

Avec les progrès des thérapies ciblées, le génotypage est devenu aujourd'hui indispensable. Il permet la recherche précise des principales mutations identifiées, permettant ainsi d'orienter la prise de décision médicale et l'utilisation de molécules thérapeutiques adaptées.

Ces mutations induisent généralement une activation permanente des cascades de signalisation cellulaire, conduisant à la synthèse ou non de protéines impliquées dans la multiplication, l'apoptose ou le chimiotactisme des cellules. Au niveau tissulaire, cela se manifeste principalement par des cellules incapables d'entrer en apoptose et proliférant de manière anarchique (Vidwans, et al., 2011).

Parmi la multitude d'altérations (cf. Figure 23), celles de la voie MAPK (*Mitogen-activated protein kinases*) sont particulièrement recherchées, car elles sont très observées et donc très étudiées.

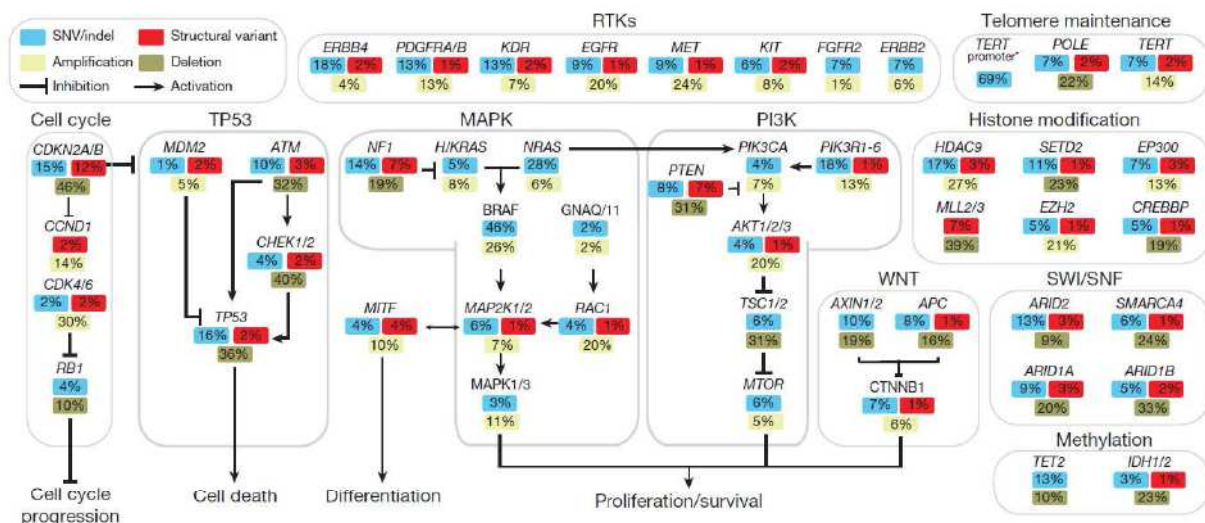


Figure 23 : Gènes et voies de signalisation régulièrement altérées dans le mélanome.

Pourcentage des aberrations affectant les protéines au niveau des gènes promoteurs, regroupés par voie de signalisation : substitution/indels (bleu), variantes structurales (rouge), amplification du nombre de copies (numéro de copie > 5, jaune), suppression homozygote (vert). Adaptée de Hayward, et al., 2017.

Les principales mutations de la voie de signalisation cellulaire MAPK sont celles des gènes BRAF (50%), RAS (20%), NF1 (15%) et du gène KIT.

Les deux premiers sous-types génomiques se définissent par la présence de mutations « à point chaud » (ou « hot spot »), respectivement BRAF et RAS. De plus, des changements connus d'acides aminés, induisant des conséquences fonctionnelles, sont retrouvés dans chacun des trois membres de la famille RAS (N-, K et H-RAS). Le sous-type NF1, lui, se caractérise principalement par des pertes de fonction (« Loss-of-Functions »), incluant des mutations non-sens, des indels et des sites d'épissage (TCGA, 2015).

Une récente analyse du Cancer Genome Atlas Network (TCGA), portant sur une importante cohorte, confirme cette hiérarchie : 52% des cas possédaient une mutation BRAF (n = 166 sur 318), 28% (n = 88) avaient des mutations somatiques NRAS et 14% une mutation NF1.

Sur les 166 cas de BRAF, 75% concernait le résidu d'acide aminé V600 (principale mutation BRAF connue). Enfin, bien que NF1 soit le troisième sous-type le plus couramment observé dans la voie MAPK, il semblerait avoir la prévalence la plus élevée (39 mutations/Mb, soit plus du double des autres sous-types) (TCGA, 2015).

A travers cette étude, le TCGA a également défini un sous-type de mélanome dit « triple sauvage ou Triple Wild-Type » (« Triple-WT » – n = 46) en tant que sous-groupe hétérogène caractérisé par un manque de mutations sur BRAF, N / H / K-RAS ou NF1. Ce sous-type génomique serait caractérisé par une forte présence de mutations du gène KIT, ainsi que par des amplifications focales et des réarrangements structurels complexes (TCGA, 2015).

Cette étude a permis l'élaboration d'une nouvelle classification à partir de ces principales altérations génétiques, pouvant servir de guide à la prise en charge des patients dans les thérapies ciblées actuelles (cf. Tableau 4).

Tableau 4 : Types et sous-types moléculaires du mélanome selon identification de gènes mutés

Sous-type de mutation	BRAF	RAS	NF1	Triple Wild-Type
¹ Voie MAPK	¹ BRAF V600, K601	¹ (N/H/K) RAS G12, G13, Q61	¹ NF1 LoF mut; (BRAF non-hot-spot mut)	¹ KIT COSMIC mut/amp, <i>PDGFRa</i> amp, <i>KDR (VEGFR2)</i> amp; rare COSMIC <i>GNA11</i> mut, <i>GNAQ</i> mut
² Voie Cell-cycle	<i>CDKN2A</i> mut/del/h-meth (~60%); ² (CDK4 COSMIC mut)	<i>CDKN2A</i> mut/del/h-meth (~70%); <i>CCND1</i> amp (~10%), ² (CDK4 COSMIC mut)	<i>CDKN2A</i> mut/del/h-meth (~70%); <i>RBI</i> mut (~10%)	<i>CDKN2A</i> mut/del/h-meth (~40%); <i>CCND1</i> amp (~10%), ² CDK4 amp (15%)
³ Réponse aux dommages de l'ADN et voies de mort cellulaire	<i>TP53</i> mut (~10%); ³ (note: <i>TP53</i> wild-type dans ~90% de sous-type BRAF)	<i>TP53</i> mut (20%)	<i>TP53</i> mut (~30%)	³ <i>MDM2</i> amp (~15%); ³ <i>BCL2</i> upregulation
⁴ Voie PI3K/Akt	⁴ <i>PTEN</i> mut/del (~20%); ⁴ (rare <i>AKT1/3</i> and <i>PIK3CA</i> COSMIC mut)	⁴ Sur-expression <i>AKT3</i> (~40%); ⁴ (rare <i>AKT1/3</i> and <i>PIK3CA</i> COSMIC mut)	⁴ Sur-expression <i>AKT3</i> (~30%)	⁴ Sur-expression <i>AKT3</i> (~20%)
⁵ Epigénétique	⁵ <i>IDH1</i> mut, ⁵ (rare <i>EZH2</i> COSMIC mut); ⁵ <i>ARID2</i> mut (~15%)	⁵ <i>IDH1</i> mut, ⁵ (rare <i>EZH2</i> COSMIC mut); ⁵ <i>ARID2</i> mut (~15%)	⁵ <i>IDH1</i> mut, ⁵ (<i>EZH2</i> mut); ⁵ <i>ARID2</i> mut (~30%)	⁵ <i>IDH1</i> mut, ⁵ (rare <i>EZH2</i> COSMIC mut)
⁶ Infiltration immunitaire élevée (pathologie)	~30%	~25%	~25%	~40%
Class 1: Thérapies cliniques potentielles	¹ Inhibiteurs de BRAF; ¹ Inhibiteurs de MEK	¹ Inhibiteurs de MEK		¹ Inhibiteurs de C-KIT (imatinib, dasatinib, nilotinib, sunitinib); Inhibiteurs de PKC (AEB071)
	² Inhibiteurs de CDK	^{1,2} Inhibiteurs de CDK		² Inhibiteurs de CDK
	³ Inhibiteurs de l'interaction MDM2/p53			³ Inhibiteurs de l'interaction MDM2/p53
	⁴ Inhibiteurs de PI3K/Akt/mTOR	⁴ Inhibiteurs de PI3K/Akt/mTOR	⁴ Inhibiteurs de PI3K/Akt/mTOR	⁴ Inhibiteurs de PI3K/Akt/mTOR
	⁶ Immunothérapies (anticorps monoclonaux contre des protéines de points de contrôles immunitaires, fortes doses d'IL-2 en bolus, interféron-α2b)			
Class 2: Thérapies transversales potentielles	¹ Inhibiteurs d'ERK	¹ Inhibiteurs d'ERK	¹ Inhibiteurs de MEK; ¹ Inhibiteurs d'ERK	
	⁵ Inhibiteurs d'IDH1	⁵ Inhibiteurs d'IDH1	⁵ Inhibiteurs d'IDH1	⁵ Inhibiteurs d'IDH1
	Inhibiteurs de l'Aurora kinase (PPP6C)	Inhibiteurs de l'Aurora kinase (PPP6C)		
Class 3: Préclinique	⁵ Modulateur de chromatine ARID2 (mort artificielle)	⁵ Modulateur de chromatine ARID2 (mort artificielle)	⁵ Modulateur de chromatine ARID2 (mort artificielle)	³ BH3-mimétiques (BCL2)

Principaux mécanismes d'altération des voies dans les sous-types BRAF, RAS, NF1 et Triple Wild-Type (WT), avec indication des altérations génétiques prédictives possibles (1, 2, 3, 4, 5, 6) pour la classe 1 (thérapies cliniques potentielles), classe 2 (thérapies transversales potentielles, avec des données limitées et nécessitant encore des études supplémentaires pour appuyer toute décision thérapeutique), et les éléments de la classe 3 (preuves précliniques ayant démontré un rôle biologique mais pas encore de pertinence clinique).

Analyse du Cancer Genome Atlas Network (TCGA) portant sur une cohorte de 318 cas et pouvant être utilisée à des fins thérapeutiques personnalisées.

Données issues de séquençage intégral par capture hybride en solution

Amp, amplification ; del, délétion ; mut, mutation ; h-meth, hyper-méthylation.

Implications for Clinical Management Based on Features Identified by Comprehensive Molecular TCGA Analysis based on identified significantly mutated genes (SMGs) and their distribution in our cohort (n = 318 cases) with solution-based hybrid-capture whole-exome sequencing (WES) data.

High immune infiltration (pathology) is percentage of samples in respective mutation subtype with LScores of 5–6.

Amp, amplification; del, deletion; mut, mutation, h-meth, hypermethylation

Détails dans le texte. Adapté de TCGA, 2015.

4. Facteurs de risque

Un facteur de risque est un comportement, une substance ou un état, qui accroît le risque d'apparition du cancer. La plupart des cancers sont attribuables à de nombreux facteurs de risque (on parle de maladie multifactorielle).

On distingue deux types de facteurs de risque : les facteurs de risque intrinsèques, propre à l'individu (constitutifs ou innés) et extrinsèques, liés à l'environnement et aux modes de vie (acquis).

L'exposition aux rayons ultraviolets (UV) du soleil, des lits de bronzage ou des lampes solaires est le plus important facteur de risque du mélanome.

a. Facteurs intrinsèques (ou génétiques)

i. Présence de nævi

Les nævi, ou communément appelés « grains de beauté », sont des tumeurs bénignes composées de cellules næviques dérivées des mélanocytes. Ils sont omniprésents chez l'Homme et peuvent être congénitaux (présents à la naissance ou apparaissant durant la petite enfance) ou acquis.

L'incidence maximale des nævi acquis se situe durant l'adolescence, et ces derniers se situent généralement sur une peau ayant été exposée au soleil (ceux apparaissant au-delà de 30 ans devront être considérés comme suspects).

La plupart des individus possèdent entre 12 et 30 nævi, mais un plus grand nombre peut constituer un trait familial (Habif, et al., 2008).

La présence de nævi acquis constitue également un facteur de risque, car on estime que 36 % des mélanomes se développeraient à partir de nævi préexistants (Bevona, et al., 2003).

Les nævi congénitaux peuvent évoluer en « nævi géants ». Ceux de grandes tailles, dont le diamètre dépasse 20 centimètres, présente un risque élevé de transformation en mélanome (Rastrelli, et al., 2013).

ii. Hérédité et antécédents

Le risque d'apparition d'un mélanome est corrélé à la présence dans une même famille d'une ou plusieurs personnes atteintes de cette pathologie.

On parle de « formes familiales » quand 3 personnes d'une même famille sont atteintes de mélanome, quelque-soit leur degré de parenté, ou quand deux individus sont parents au 1^{er} degré. Cette hérédité représente 5 à 10 % des mélanomes, et apparaît souvent chez des sujets jeunes, sous forme de tumeurs multiples.

Comparé à un individu sans historique familial relatif au mélanome, on estime que le risque de développement du cancer augmente de 50 % chez un individu possédant un parent de 1^{er} degré atteint de la maladie (enfant, parents, frères et sœurs) (Olsen, et al., 2010).

Au-delà de l'origine héréditaire démontrée chez certains individus, représentant les antécédents « familiaux », on distingue également des antécédents dits « personnels ». Ceux-ci concernent les personnes ayant développé antérieurement un mélanome cutané, un carcinome basocellulaire ou un épidermoïde cutané : ces individus possèdent un risque de rechute ou de transformation en mélanome plus élevé.

Différents types d'anomalies chromosomiques ou de niveaux d'expressions géniques ont été mis en évidence dans ces mélanomes familiaux (*CDKN2A*, *CDK4*, *MC1R*, *ECR2*, *BRAF*...). Deux gènes majeurs sont concernés : le gène suppresseur de tumeur *CDKN2A* (ou *p16*) et l'oncogène *CDK4*, ayant un rôle dans le rétrocontrôle négatif du cycle cellulaire. Ces deux gènes possèdent une forte pénétrance et leurs rares mutations confèrent un risque élevé de mélanome.

iii. Syndrome des nævi atypiques

Le syndrome des nævi atypiques (ou B-K mole syndrome) se compose de nombreux nævi médicalement atypiques : plus grands (6 à 15 mm), à bordures irrégulières et à surface variable, ils s'accompagnent d'un risque accru de mélanome (SCC, 2017).

D'origine familiale, sa transmission est supposée autosomique dominante, avec expressivité variable. On estime que plus de 90 % des patients ayant un mélanome familial ont des nævi atypiques (Habif, et al., 2008).

Absents à la naissance, les nævi atypiques commencent à apparaître pendant la petite enfance, et perdurent à l'âge adulte (au-delà de 30 ans). Bien que l'exposition solaire soit favorable, les lésions se développent à la fois dans les zones cutanées exposées et non exposées au soleil.

iv. Phototypes

Le phototype des individus est un facteur de risque non négligeable, et une méta-analyse (regroupant 37 études) a démontré une relation entre la couleur des yeux et des cheveux, et le risque de développement de cancer cutané. Il en ressort que les personnes de phototype I et II (cheveux roux ou blonds, et yeux bleus ou verts) ont un risque plus élevé de mélanome que les individus de cheveux et yeux plus foncés (Chen, et al., 2013).

Ceci s'explique par la faible production d'eumélanines, participant à la protection de la peau via sa capacité d'absorption élevée des rayonnements ultraviolets solaires, et la forte concentration en phéomélanines, produisant des radicaux libres carcinogènes.

Toutefois, les personnes à peau foncée peuvent développer certains mélanomes, comme le mélanome acro-lentigineux (apparaissant sur des parties non exposées au soleil), malgré leur forte production d'eumélanines (SCC, 2017).

b. Facteurs extrinsèques (ou environnementaux)

i. Exposition solaire

Les rayonnements ultraviolets constituent le principal facteur de risque environnemental conduisant au développement de mélanomes cutanés.

En effet, une partie des rayonnements solaires atteignant la surface terrestre (UV-A et UV-B) sont absorbés par la peau, induisant alors des dommages sur l'ADN, néfastes à plus ou moins long termes. Les UV-A provoquent la formation de radicaux libres, qui endommageront l'ADN par la suite (dommages « indirects » des UV-A sur l'ADN), tandis que les UV-B créent des dimères entre les bases d'un même brin d'ADN (dommages « directs »), conduisant les kératinocytes à l'apoptose (Volkovova, et al., 2012) (cf. Annexes 4 et 5).

Une exposition intermittente suffit à créer ces dommages, mais les brûlures solaires (ou « coups de soleil »), notamment chez les jeunes enfants, jouent un rôle crucial dans l'apparition de mélanome. Le principal marqueur d'antécédents de brûlures solaires est la présence d'éphélides, communément appelées « taches de rousseur ». A long terme, ces brûlures provoquent un vieillissement prématuré de la peau.

Dans certaines situations, le risque se trouve considérablement accru, dû à la nature du sol augmentant la réflexion des rayonnements UV (plage, mer), ou à la raréfaction de l'air (et donc de l'ozone) diminuant l'absorption des UV (montagne).

Le risque de mélanome cutané est lié à la dose cumulative d'exposition solaire au cours de la vie d'un individu, et plus particulièrement durant l'enfance et l'adolescence, où la peau ne possède pas encore un système pigmentaire mature (Chen, et al., 2013).

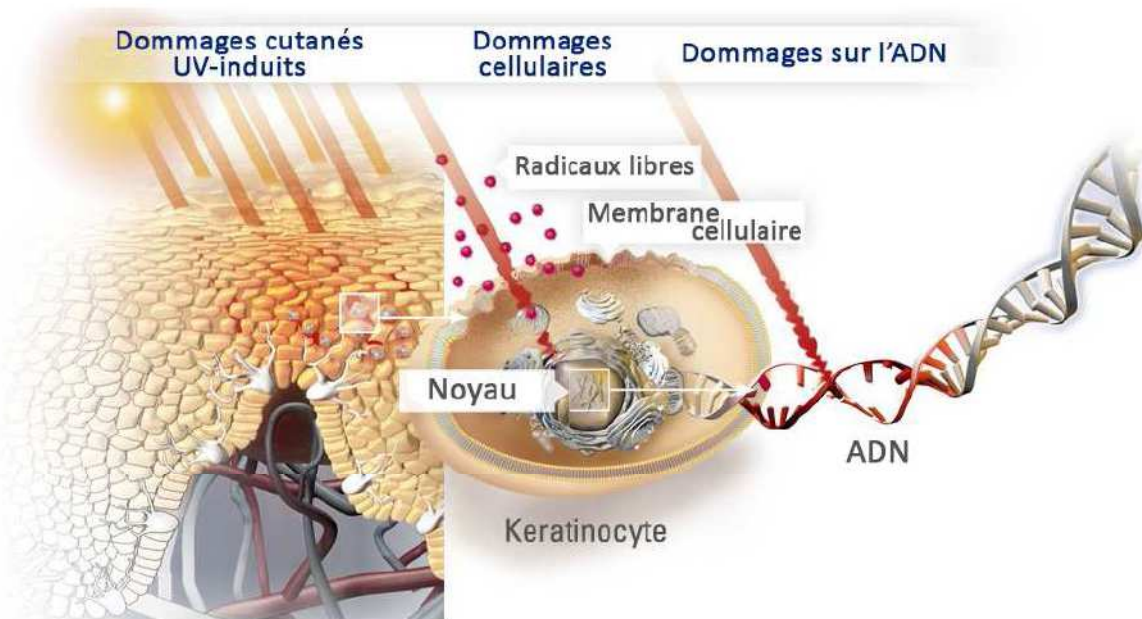


Figure 24 : Dommages causés par le rayonnement solaire
Détails dans le texte. Adaptée d'Eucerin, 2017.

ii. Radon

Le radon, gaz noble radioactif, incolore et inodore, constituerait également un facteur de risque de mélanome selon certaines études.

Gaz issu des régions granitiques, volcaniques et uranifères (la Bretagne, le Massif central, les Vosges et la Corse sont des régions riches en radon), il s'accumule dans l'air (notamment les atmosphères closes des maisons en granit) et dans certaines eaux souterraines et thermales. A ce jour, le radon est connu comme facteur de risque pour le cancer du poumon (par inhalation du gaz et de ses produits de désintégration) (IRSN, 2017 ; Vienneau, et al., 2017).

iii. Activité humaine

Les activités humaines représentent un facteur de risque sous-estimé mais néanmoins considérablement présent. En effet, la technologie nucléaire produit des rayonnements ionisants susceptibles à long terme d'induire des mélanomes. Les personnes exposées à ces radiations (techniciens en radiologie) ou à des retombées nucléaires (Hiroshima et Nagasaki en 1945, catastrophe de Tchernobyl en 1986 ou encore les techniciens d'essais nucléaires) possèdent des risques accrus de cancer cutané.

De plus, l'exposition professionnelle aux polychlorobiphényles (PCB, ou biphényles polychlorés, BPC – Bannis de l'industrie chimique en 1979), dans les usines de production de plastiques et d'appareils électriques, pourrait également être liée à une augmentation de cancers cutanés (SCC, 2017).

Les métiers de l'agriculture (notamment en Bretagne) constituent également des métiers à risques, à la fois par les expositions longues et répétées au rayonnement solaire, par le manque de protection vis-à-vis du soleil, et par l'usage massif de pesticides.

Enfin, depuis le milieu des années 2000, l'augmentation de la fréquentation des bancs à ultraviolets (couramment appelés « centres de bronzage ») représente un nouveau facteur de risque à long terme de mélanome (SNDV, 2016).

c. Immunodéficience

Comme pour de nombreux cancers, une immunodéficience augmente de manière significative l'apparition de tumeurs, due à l'incapacité des cellules immunitaires à effectuer leur rôle physiologique.

i. Immunodéficience pathologique

Une exposition solaire excessive ou des maladies affectant le système immunitaire comme le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) ou les lymphomes, constituent des facteurs de risque de mélanomes.

La *Xeroderma pigmentosum*, couramment connue sous le nom de « maladie des enfants de la lune », est une maladie héréditaire autosomique récessive entraînant une sensibilité accrue des patients au soleil. Ces derniers possèdent une déficience sur un des gènes codant les protéines participant au mécanisme de réparation de l'ADN endommagé (réparation des dimères de thymine par excision de nucléotides). Bien que n'induisant pas une immunodéficiences à proprement parlé, elle impacte l'autodéfense physiologique contre les dégâts solaire sur l'ADN.

En effet, le rayonnement solaire crée des dimères de thymines (base pyrimidique de l'ADN) qui vont altérer la réplication de l'ADN : le brin nouvellement synthétisé portera alors une mutation (la base incorporée sera différente de celle du brin matrice) qui perdurera au cours des prochaines mitoses.

On a donc des mutations cumulatives UV-induites, provoquant à long terme l'apparition de dommages cutanés comme des hyper- ou hypo-pigmentation, des lentigos ou des kératoses. De plus, ces mutations augmentent la fréquence de survenue de mélanome chez les patients atteints de *Xeroderma pigmentosum* : fréquence multipliée par 2 000 avant l'âge de 20 ans (fréquence calculée dans la population des Etats-Unis d'Amérique) (Ramkumar, et al., 2011).

ii. Immunodéficiences iatrogènes

Pour les individus atteints de cancer, les traitements par radiothérapies peuvent induire, de manière iatrogène, des cancers cutanés, notamment en cas de cures longues et/ou répétées.

D'une autre manière, la PUVA thérapie (*psoralen and ultraviolet A therapy*) est couramment utilisée dans le traitement d'affections cutanées, comme le psoriasis. Il s'agit d'une photochimiothérapie associant un médicament, le psoralène, utilisé comme agent mutagène, et une photothérapie par rayonnement ultraviolet de type A (UV-A). Dans les cellules exposées aux UV-A, le psoralène (administré de manière systémique) forme des liaisons entre 2 brins d'ADN d'un même chromosome. Cette situation d'ADN bicatenaire permanente ne permet plus d'assurer les fonctions cellulaires, provoquant l'entrée de la cellule en apoptose.

Ce traitement réduisant temporairement les symptômes de la maladie, de nouvelles cures sont souvent nécessaires, et cette répétition constitue un facteur de risque de développement de mélanome (SCC, 2017 ; SCF, 2017).

B. Traitements

La stratégie thérapeutique est définie en lien avec le médecin traitant, et en accord avec le patient, sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Les patients doivent être informés de toutes les options thérapeutiques possibles, avec une information sur les bénéfices attendus et les effets indésirables potentiels, ainsi que de l'intérêt de participer à un essai clinique. L'avis de la RCP est présenté au patient lors d'une consultation d'annonce, et l'ensemble des décisions (dont l'accord de soin par le patient) est consigné dans le programme personnalisé de soins (PPS) remis au patient et adressé au médecin traitant.

Les options thérapeutiques sont définies en fonction de la localisation, du stade, de l'histologie du mélanome et de l'état général du patient.

La chirurgie reste le traitement de référence du mélanome cutané, et doit être envisagé en première intention pour les lésions et les métastases qui seraient accessibles.

- **Stade I** : seule la chirurgie est envisagée.
- **Stade II** : si l'indice de Breslow est supérieur à 1,5 mm, une immunothérapie par interféron alpha peut être proposée comme traitement adjuvant.
- **Stade IIIa** : le traitement standard repose sur le curage ganglionnaire lorsque cela est possible, associé à une chirurgie de la lésion. Une immunothérapie par interféron alpha peut être proposée après curage ganglionnaire.
- **Stade IIIb et IV** : Pour les mélanomes avec des ganglions non extirpables par résection (Stade IIIb) et ceux métastatiques, une recherche de mutation est effectuée pour orienter le choix entre immunothérapie, thérapies ciblées ou chimiothérapie. Si les métastases sont accessibles, une exérèse sera effectuée en 1^{ère} intention.

Pour les mélanomes comportant la mutation BRAF V600, le traitement s'orientera sur l'utilisation d'inhibiteurs de BRAF et MEK (thérapies ciblées), alors que ceux ne possédant pas cette mutation, le choix se tournera préférentiellement sur l'immunothérapie immunosuppressive.

La chimiothérapie et la radiothérapie restent des options envisageables, notamment dans le traitement des mélanomes avec atteinte métastatique osseuse et cérébrale (HAS, 2012 ; VIDAL, 2017) (cf. Annexe 6).

Devant le risque important de complications, l'exérèse chirurgicale des métastases sera systématiquement discutée.

Tableau 5 : Stratégies thérapeutiques en fonction du stade du mélanome

STADE UICC/TNM	CHIRURGIE	CURAGE GANGLIONNAIRE	RECHERCHE DE MUTATIONS	IMMUNOTHERAPIE	THERAPIES CIBLEES	CHIMIO-THERAPIE	RADIO-THERAPIE
Stade I	☒						
Stade II	☒			○			
Stade IIIa	☒	☒		○			
Stade IIIb	○	○	☒	○	○	○	○
Stade IV	○	○	☒	○	○	○	○

☒ : modalité thérapeutique de référence, systématique (sauf si contre-indication)

○ : modalité thérapeutique pouvant être discutée selon les situations

Détails dans le texte. Adapté de VIDAL, 2017.

Dans certaines situations, la RCP peut proposer d'autres options comme :

- La destruction des métastases par radiofréquence ;
- La cryochirurgie des métastases hépatiques ;
- La chimiothérapie par perfusion sur membre isolé ;
- La radiothérapie stéréotaxique intra et extra-crânienne.

1. Stratégies actuelles

a. Chirurgie

La chirurgie est destinée à retirer la tumeur tout en réalisant une « marge de sécurité » autour de la lésion initiale. La marge choisie de cette exérèse, dite « élargie », dépend de l'indice de Breslow, et permet de limiter le risque métastatique locorégional : ceci permet donc d'améliorer la survie globale. La largeur de cette marge d'exérèse est comprise entre 0,5 et 3 cm, car il n'existe aucun intérêt thérapeutique pour une marge supérieure à 3 cm.

Cette chirurgie « de sécurité » peut parfois amener à une amputation si le mélanome se situe sur un doigt ou un orteil, et des variations peuvent être nécessaires pour préserver les fonctions physiologiques dans les mélanomes des extrémités et de la face.

Pour les mélanomes de Dubreuilh non invasifs, une marge de 1 cm est recommandée. Elle peut être ramenée de manière acceptable à 0,5 cm pour des raisons anatomiques et fonctionnelles, mais à la condition d'un contrôle histologique strict des berges.

Cette chirurgie peut être suivie dans un second temps d'un curage ganglionnaire sur les ganglions locorégionaux. Ceux-ci drainent la lymphe et peuvent contenir des métastases. Ce curage n'est pas systématique et est réalisé si les ganglions sont palpables ou visibles à l'échographie : cela permet d'apprécier l'étendue du mélanome.

Tableau 6 : Largeur de la marge d'exérèse en fonction de l'indice de Breslow

Épaisseur de Breslow	Marges d'exérèse
Mélanome <i>in situ</i> (Tis)	0,5 cm
0 – 1 mm (T1)	1 cm
1,01 – 2 mm (T2)	1 – 2 cm
2,01 – 4 mm (T3)	2 cm
> 4 mm (T4)	2 – 3 cm

Adapté de HAS, 2012.

Les complications possibles sont celles de toute chirurgie (hémorragie, infections, défaut de cicatrisation, etc...) et notamment pour la chirurgie ganglionnaire (infections, lymphangite, lymphocèle, lymphoedème chronique et la lymphorrhée).

Le lymphocèle est une collection de lymphe au niveau de la zone de curage ou d'exérèse, souvent asymptomatique. Le lymphoedème, lui, est un œdème d'un ou des deux membres (inférieurs ou supérieurs) pouvant être iatrogène (en cas de lymphadénectomie).

La lymphorrhée survient souvent après une infection de la lymphocèle.

Le traitement de ces complications réside dans la compression médicale, le drainage lymphatique par kinésithérapie et des soins locaux (INCa, 2010 ; HAS, 2012).

La chirurgie est une option intéressante car elle permet de retirer la tumeur rapidement, avec une morbidité associée relativement faible. Une étude a évalué en 2013 que la chirurgie permettait d'obtenir un taux de survie de 60 % à 5 ans chez des patients sans métastases ganglionnaires, contre 36 % pour ceux en possédant (Weide, et al., 2013). Toutefois, on ne peut parler de guérison car de possibles cellules tumorales résiduelles pourraient induire des récives ou des métastases (Maverakis, et al., 2015).

b. Radiothérapie

La radiothérapie est généralement utilisée comme traitement d'appoint (en adjonction à un traitement systémique), ou à visée symptomatologique dans les traitements palliatifs des stades avancés métastatiques. Elle peut être utilisée seule ou après exérèse, associée ou non à la chimiothérapie ou à la chirurgie. Elle constitue d'ailleurs le traitement de choix pour les métastases osseuses symptomatiques (Maverakis, et al., 2015).

Le traitement se déroule en séries de courtes séances (entre 10 et 15 minutes), espacées de période de repos.

La radio-chirurgie stéréotaxique, consistant à l'administration de très hautes doses de radiations concentrées sur une zone très localisée en une seule séance, peut être utilisée en cas de petites lésions métastatiques peu nombreuses, ou chez les patients atteints de métastases cérébrales (Delaney, et al., 2004 ; HAS, 2012).

Les effets indésirables sont souvent cutanés (érythème cutané plus ou moins intense, etc...), associés à une forte asthénie, et peuvent à long terme constituer un facteur de risque de développement d'un nouveau mélanome (INCa, 2010 ; HAS, 2012).

c. Cryothérapie et cryochirurgie

Auparavant utilisée comme traitement non invasif pour les mélanomes métastatiques cutanés peu étendus, la cryothérapie est de plus en plus délaissée au profit de la cryochirurgie. Le processus de destruction s'obtient par une « congélation tissulaire » très brutale grâce à de l'azote liquide, suivie d'un réchauffement lent du tissu, durant lequel l'action destructrice va se prolonger (à l'inverse, une congélation lente conduit à la préservation du tissu).

La destruction s'opère ici par un double processus de cristallisation de l'eau tissulaire, associé à une ischémie due à des thromboses vasculaires (Boullié, 2012 ; Maverakis, et al., 2015).

Contrairement à la cryothérapie qui n'assure qu'une destruction totale de la cible (souvent utilisée pour des tumeurs bénignes comme les verrues), la cryochirurgie consiste en une cryo-destruction médicalement contrôlée, mieux adaptée au traitement de lésions pré-malignes et malignes. Par libération de l'antigène tumoral dans le milieu extracellulaire, ces techniques peuvent permettre l'induction d'une réponse immunitaire anticancéreuse systémique (Boullié, 2012 ; John, et al., 2014).

d. Chimiothérapie

La chimiothérapie est proposée en alternative à l'immunothérapie et aux thérapies ciblées, pour le traitement de mélanomes métastatiques ou inopérables, en monothérapie ou en association. Il s'agit d'un traitement systémique, atteignant les cellules cancéreuses disséminées dans l'organisme. Dans les stades les plus avancés, la chimiothérapie peut représenter une option palliative, accompagnée ou non de radiothérapie (VIDAL, 2017).

Il existe plusieurs protocoles thérapeutiques, associant différentes molécules antinéoplasiques, mais leur efficacité reste relativement faible : le taux de réponse est inférieur à 20 % et le taux de rémission complète inférieur à 5 %.

A ces molécules antinéoplasiques, peuvent s'ajouter des interférons, qui sont des immunomodulateurs. Ceux-ci permettent de stimuler les défenses immunitaires contre les cellules tumorales, et de diminuer ainsi le risque de rechute.

i. Dacarbazine

Analogue des bases puriques, il s'agit d'un agent anticancéreux cytostatique appartenant à la classe des alkylants. Cette molécule se fixe sur l'ADN des cellules tumorales et altère à la fois la réplication et la transcription de ce dernier. Il en résulte une inhibition de la croissance cellulaire, indépendante du cycle lui-même, et une inhibition de la synthèse de l'ADN.

La dacarbazine est une pro-drogue, qui doit être convertie par N-déméthylation microsomale en 5-amidazole-4-carboxamide pour agir sur sa cible.

Tableau 7 : Antinéoplasiques utilisés dans le mélanome : la dacarbazine

Molécule	Nom de spécialité	Forme galénique	Posologie
Dacarbazine	DETICENE®	Poudre et solvant pour perfusion 100 mg	<u>En monothérapie</u> : 2,4 à 4,5 mg/kg/j pdt 4 à 5 jours <u>Sous protocole</u> : 250 mg/m ² pdt 5 j toutes les 3-4 sem. (voire 1000 mg/m ² en 1 jour toutes les 3 sem.)

Adapté de VIDAL, 2017.

Les effets indésirables fréquents qu'elle induit sont une myélosuppression dose-dépendante (en particulier une neutropénie), une alopecie (qui est fréquente et constante à fortes doses) et des manifestations digestives dose-dépendantes, survenant jusqu'à 8 heures après l'ingestion (ulcérations digestives, notamment buccales, nausées et vomissements) (VIDAL, 2017).

La grossesse et l'allaitement représente sa seule véritable contre-indication.

ii. Les nitroso-urées

Ce sont également des agents alkylants, qui possèdent une bonne pénétration encéphalique du fait de leur liposolubilité. En effet, leurs formules chimiques comportent un bio-isostère de l'alanine (acide aminé : acide amino-1-éthylphosphonique), qui permet le passage de la barrière hémato-encéphalique et facilite ainsi leur pénétration dans le cerveau. Cette propriété s'avère utile dans le traitement des métastases cérébrales.

Leurs effets indésirables sont dose-dépendants et proches de ceux de la classe des alkylants : principalement hématologiques (thrombopénie, leucopénie), survenant 4 à 6 semaines après l'administration, digestifs (nausées, vomissements), survenant dans les 2 heures après l'injection et pouvant durer 4 à 6 heures, et respiratoires (infiltrats et/ou fibrose apparaissant des années plus tard).

Ils possèdent les mêmes contre-indications que la dacarbazine (VIDAL, 2017).

Tableau 8 : Antinéoplasiques utilisés dans le mélanome : les nitroso-urées

Molécule	Nom de spécialité	Forme galénique	Posologie
Carmustine	BICNU®	Poudre et solvant pour perfusion	<u>Monothérapie</u> : 200 mg/m ² toutes les 6 sem. en 2 injections de 100 mg/m ² sur 2 jours consécutifs <u>Polychimiothérapie</u> : 150 mg/m ² toutes les 6 sem.
Fotémustine	MUPHORAN®	Poudre et solvant pour perfusion	100 mg/m ² en perfusion d'1 heure <u>Phase d'attaque</u> : 3 admin. consécutives à 1 sem. d'intervalle (puis repos thérapeutique de 4-5 sem.) <u>Traitement d'entretien</u> : 1 admin toutes les 3 sem.
Lomustine	BELUSTINE®	Gélule de 40 mg	100 à 130 mg/m ² en 1 seule prise le soir toutes les 6 semaines

Adapté de VIDAL, 2017.

La Haute Autorité de Santé (HAS) considère que les nitroso-urées doivent être utilisés uniquement en présence de métastases cérébrales, et ce malgré le gain modeste de réponse globale comparée à la dacarbazine (gain modeste également observé sur la survie) (HAS, 2012).

iii. Perfusion sur membre isolé

Auparavant, un mélanome situé sur un membre (bras ou jambe) était traité d'abord par chirurgie et chimiothérapie systémique, puis devant la progression de la maladie, l'amputation était décidée. Face à cette finalité, des techniques de « derniers recours » furent développées : il s'agit de la perfusion sur membre isolé (ILP pour *Isolated Limb Perfusion*) et de l'infusion sur membre isolé (ILI pour *Isolated Limb Infusion*), développées respectivement en 1958 et dans les années 1990 (Cumbertin, et al., 1985 ; Giles, et al., 2013 ; Maverakis, et al., 2015).

L'ILP consiste en l'administration de doses élevées de chimiothérapie sous un circuit extracorporel qui isole le membre affecté, réduisant ainsi au minimum les effets indésirables systémiques. L'artère et la veine principale du membre affecté sont exposées chirurgicalement et canulées « à ciel ouvert ». Le perfusé de chimiothérapie est mis en circulation via un oxygénateur à membrane à haut débit (Turley, et al., 2011). L'agent alkylant couramment utilisé est le melphalan, et nécessite de se placer dans des conditions d'hyperthermie. En effet, l'hyperthermie potentialise la cytotoxicité de cet anticancéreux et augmente également son absorption dans les cellules néoplasiques (Bhuyan, 1979 ; Cumbertin, et al., 1985 ; Oleson, et al., 1988).

Bien que de nombreuses études aient montré des taux de réponse de plus de 50%, voire 80% avec hyperthermie ou adjonction d'interféron INF- γ et de facteur de nécrose tumorale TNF- α (*Tumor Necrosis Factor*), des études comparatives sont nécessaires pour pouvoir évaluer les effets sur la survie globale des patients (Lens, et al., 2003 ; Maverakis, et al., 2015).

L'ILI diffère de l'ILP par le fait qu'il est réalisé par voie percutanée (et non de manière chirurgicale), par la pose de cathéters percutanés dans le membre affecté. La mise en circulation de la chimiothérapie est manuelle, et se réalise à l'aide d'une seringue et d'un robinet d'arrêt à trois voies (Turley, et al., 2011). Les réponses au traitement sont similaires et l'ILI constitue une alternative viable et choisie préférentiellement par les patients (Giles, et al., 2013 ; Chin-Lenn, et al., 2015).

Aujourd'hui, la place de la chimiothérapie « conventionnelle » est de plus en plus restreinte au profit des thérapies ciblées et de l'immunothérapie. Elle représente à présent des traitements de dernières intentions, pour des patients non répondeurs aux autres molécules ou devant un stade avancé de la maladie (HAS, 2012 ; INCa, 2013).

e. Immunothérapie

Habituellement, le système immunitaire joue un rôle important dans la prévention de l'apparition des tumeurs. Ce système est complexe et comporte deux lignes de défense : l'immunité innée et l'immunité adaptative.

La première ligne est un processus de veille permanente, dépourvue de capacité « mémoire » (capacité à se souvenir ultérieurement des « agresseurs »), assurant la détection de toute intrusion ou d'éléments anormaux.

La deuxième, d'installation plus longue et tardive, consiste en une phase d'apprentissage des cellules immunitaires, qui vont acquérir une « mémoire ». Cette dernière est plus spécifique et permet une protection à plus long terme avec un meilleur niveau de réactivité. C'est au cours de cette phase que les lymphocytes B (producteurs d'anticorps) et les lymphocytes T CD4+ et CD8+ (cellules « tueuses ») apprennent à reconnaître l'antigène (via les cellules dendritiques), et à développer des « armes » (anticorps) contre lui.

En cas d'immunodéficience, naturelle ou induite par une tumeur, il va y avoir une diminution du nombre et de l'activité de ces cellules immunitaires : les tumeurs peuvent alors échapper à leur contrôle et se développer rapidement.

En effet, certaines cellules tumorales produisent des cytokines (protéines) qui peuvent altérer le système immunitaire. Par exemple, le TGF- β (*Transforming Growth Factor*) inhibe la prolifération des lymphocytes, tandis que l'interleukine IL-10 diminue à la fois l'activité des cellules dendritiques (perte de la capacité de présentation de l'antigène) et l'activation des lymphocytes T (perte de la capacité d'apprentissage).

Face à cela, l'immunothérapie permet d'apporter une réponse pour déjouer ces mécanismes d'échappements tumoraux, en compensant la déficience du système immunitaire d'une part et en stimulant son activité d'autre part. C'est dans ce but qu'ont été développés cytokines, interférons et anticorps monoclonaux.

Avec une toxicité importante et un bénéfice clinique modeste, l'utilisation systémique des cytokines interleukines (IL-2) est très réduite, et celle des interférons-alfa est réservée à des patients de stade II et relativement en bonne santé (Luke, et al., 2017 ; Maverakis, et al., 2015).

Par ailleurs, il existe d'autres mécanismes de résistance développés par les cellules tumorales, qui peuvent diminuer de façon importante les effets attendus de l'immunothérapie et contraindre le patient à choisir d'autres options thérapeutiques (Luke, et al., 2017).

i. Les interférons

Cytokines immuno-modulatrices, les interférons alpha 2a et 2b sont synthétisés par le système immunitaire (macrophages et lymphocytes T) pour se défendre face aux agressions extérieures. Ils possèdent une activité anti-tumorale par diminution de la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines dans les cellules cancéreuses. L'effet obtenu est un effet antiprolifératif, inhibant la croissance de la tumeur.

Ces molécules permettent une réduction de 25 % du risque de récurrence, mais n'apportent quasi aucun bénéfice sur la survie globale (Eggermont, et al., 2008).

Les interférons sont contre-indiqués en cas d'affection cardiaque sévère, d'hépatite chronique, de troubles psychiatriques, de grossesse et d'allaitement.

Les effets indésirables les plus courants, outre le syndrome pseudo-grippal, sont digestifs (anorexie, nausées), hépatiques (hépatotoxicité), cardiovasculaires (hypotension transitoire, hypertension, œdèmes pulmonaires, arythmies, palpitations), pulmonaires (cyanose, douleurs thoraciques) et thyroïdiens. Des manifestations psychiatriques sévères (dépression) peuvent aussi apparaître (Eggermont, et al., 2008 ; HAS, 2012 ; INCa, 2013)

Tableau 9 : Interférons utilisés dans le traitement du mélanome

Molécule	Nom de spécialité	Forme galénique	Posologie
Interféron alfa-2a	ROFERON®	Seringue pré-remplie 3, 6 ou 9 MUI	1 inj SC de 3 MUI 3x/semaine pendant 18 mois
Interféron alfa-2b	INTRONA®	Solution injectable 10 MUI/ml ou solution injectable en stylo multidoses 18 MUI/ml	1 inj SC de 5 à 10 MUI 3x/semaine pendant 18 mois

Adapté de VIDAL, 2017.

ii. Anticorps monoclonal anti-CTLA-4 : l'ipilimumab

L'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4 pour *Cytotoxic T-Lymphocyte Associated protein 4*) est un récepteur inhibiteur transmembranaire exprimé sur les lymphocytes T activés. Lors de la liaison de son ligand B7, présent à la surface des cellules présentatrices de l'antigène (CPA), CTLA-4 provoque l'inhibition de cette activation. Cette interaction provoque au sein du lymphocyte l'arrêt du cycle cellulaire, de la sécrétion d'IL-2 et la réduction de l'expression des récepteurs aux cytokines (Peggs, et al., 2006).

Ce mécanisme physiologique permet de réguler l'activité des lymphocytes T en empêchant une activation anarchique de ces derniers. Toutefois, dans un contexte tumoral, ce processus contraint l'activation des cellules immunitaires et le déroulement d'une réponse anti-tumorale adéquate (Boutros, et al., 2016).

L'intérêt de l'**ipilimumab**, anticorps dirigé contre le récepteur CTLA-4, est d'empêcher l'interaction de B7 avec CTLA-4 en se fixant à ce dernier. Le ligand B7, ne pouvant se fixer à ce récepteur, se fixera alors sur un autre : le récepteur CD 28 (cf. Figure 25).

Cette interaction va alors activer la réponse immunitaire via les lymphocytes T cytotoxiques, en stimulant leur prolifération, et conduire de manière indirecte à la mort des cellules tumorales (Maverakis, et al., 2015 ; VIDAL, 2017).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont digestifs (diminution de l'appétit, diarrhée, vomissements, nausées) et cutanés (rash, prurit). On peut retrouver aussi une asthénie, une réaction au site d'injection et de la fièvre. L'augmentation induite de l'activité immunitaire peut devenir excessive et grave dans 1 à 5 % des cas, avec la survenue de diarrhée et colites sévères, d'une hépatotoxicité, d'une nécrolyse épidermique toxique ou d'un syndrome de Guillain-Barré (HAS, 2012 ; INCa, 2013 ; Luke, et al., 2013).

Tableau 10 : Anticorps monoclonal anti-CTLA-4 : l'ipilimumab

Molécule	Nom de spécialité	Forme galénique	Posologie
Ipilimumab	YERVOY®	Solution à diluer pour perfusion 5 mg/ml	<u>En induction</u> : 3 mg/kg en perfusion de 90 min, toutes les 3 semaines, pour un total de 4 doses, quelque-soit l'évolution des lésions

Adapté de VIDAL, 2017.

iii. Anticorps monoclonaux anti-PD-1

Le récepteur PD-1 (*Programmed cell Death 1*) est exprimé à la surface membranaire des lymphocytes T et B après leur activation.

Les ligands de ce récepteur sont PD-L1 et PD-L2 (*Programmed Cell Death Ligand 1 & 2*) et sont exprimés par plusieurs cellules de l'organisme : PD-L1 de façon constitutive à la surface des lymphocytes T et B, des macrophages, des cellules dendritiques et de certaines cellules tumorales ; PD-L2 est exprimé sur les macrophages et les cellules dendritiques après stimulation par des cytokines (Hao, et al., 2014 ; Maverakis, et al., 2015 ; Lu, et al., 2016).

L'interaction de PD-1 avec ses ligands va entraîner une inhibition de l'activité des lymphocytes, à la fois en diminuant la synthèse de cytokines (dont l'IL-2 des lymphocytes T) et en empêchant la différenciation et la prolifération des lymphocytes B.

Quand le mélanome s'installe, les CPA présentent les antigènes tumoraux aux lymphocytes T, et ces derniers synthétisent alors des interférons INF- γ (interféron-gamma). L'INF- γ est une cytokine à visée anticancéreuse.

Or, de récentes études ont confirmé que cette cytokine possédait un « double visage » : elle serait à la fois immuno-modulatrice et immuno-activatrice (Zaidi, et al., 2011). En effet, par des mécanismes encore inconnus, INF- γ est capable d'induire une surexpression du ligand PD-L1 à la surface des cellules tumorales (Blank, et al., 2004 ; Albert, et al., 2008 ; Abiko, et al., 2015).

Ce phénomène pourrait s'expliquer par une pression sélective induite par l'interféron, qui force ainsi la cellule néoplasique à évoluer vers des phénotypes résistants à l'INF- γ (Dunn, et al., 2002 ; 2006 ; Abiko, et al., 2015).

Grâce à cette signalisation, la tumeur échappe au système immunitaire et peut s'installer et se développer. On estime que le ligand PD-L1 est exprimé dans près de 40 % des cas de mélanome, conférant à la maladie une grande agressivité. Celle-ci se traduit chez le patient par un taux de survie faible et un pronostic défavorable (Keir, et al., 2008).

Les anticorps anti-PD-1, comme le **nivolumab** et le **pembrolizumab**, visent donc à lever le rétrocontrôle négatif sur le lymphocyte T. Ce sont des anticorps monoclonaux humains (HuMAb), de type immunoglobuline IgG4, qui se lient au récepteur PD-1 et le rendent ainsi inaccessible à ses ligands.

On a donc restauration et potentialisation de l'activité des cellules T, déclenchant une réaction immunitaire anti-tumorale (Ribas, 2012 ; Maverakis, et al., 2015) (cf. Figure 25).

Les effets indésirables courants sont l'asthénie et le prurit, mais d'autres effets d'origine immunologique peuvent parfois être sévères, imposant une stricte surveillance du traitement : pneumopathies interstitielles, colites, hépatites (surveillance des transaminases et de la bilirubine totale), atteintes rénales (surveillance de la créatinine sérique), endocrinopathies, etc... (Maverakis, et al., 2015 ; VIDAL, 2017).

Tableau 11 : Anticorps monoclonaux anti-PD-1

Molécule	Nom de spécialité	Forme galénique	Posologie
Nivolumab	OPDIVO®	Solution à diluer pour perfusion 10 mg/ml	Monothérapie : 3 mg/kg toutes les 2 semaines, En association : 1 mg/kg toutes les 3 semaines durant les 4 premières doses d'ipilimumab, puis 3 mg/kg toutes les 2 semaines
Pembrolizumab	KEYTRUDA®	Poudre pour solution à diluer 50 mg	2 mg/kg en perfusion de 30 min, toutes les 3 semaines

Adapté de VIDAL, 2017.

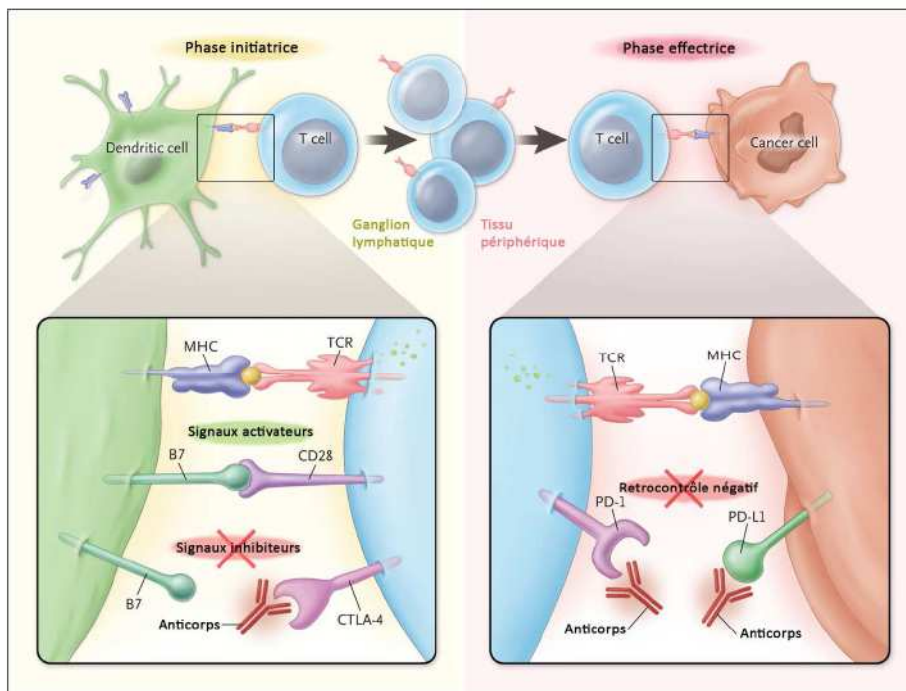


Figure 25 : Inhibition de la signalisation des récepteurs CTLA-4 et PD-1 dans le mélanome
Détails dans le texte. Adaptée de Ribas, 2012.

Traitement du mélanome métastatique par la metformine : un nouvel espoir ?

iv. Place des anticorps dans la stratégie thérapeutique

Concernant la prise en charge du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) en France, les recommandations de la Haute Autorité de Santé préconisent de sélectionner les patients en fonction de l'existence ou non de la mutation BRAF V600 (HAS, 2012) :

- En l'absence de mutation BRAF :
 - 1^{ère} intention : nivolumab et pembrolizumab (anti-PD-1) recommandés.
 - 2^{ème} intention : ipilimumab (anti-CTLA-4) comme option thérapeutique.

- En cas de mutation BRAF :
 - 1^{ère} ligne : bithérapie ciblée (inhibiteurs de BRAF + anti-MEK).
 - 2^{ème} ligne : nivolumab ou pembrolizumab recommandés (la place en 1^{ère} ligne de ces anti-PD-1, en alternative aux thérapies ciblées, est actuellement débattue).
(Avis de la Commission de la Transparence du 3 mai 2017)

De nombreuses études ont été réalisées pour évaluer la réponse tumorale à une monothérapie et une bithérapie anti-CTLA-4 et anti-PD-1. Des avantages cliniques significatifs par rapport à la chimiothérapie ont été répertoriés pour l'usage des anti-PD-1 en monothérapie, aussi bien en 1^{ère} ligne (Luke, et al., 2017) qu'en 2^{ème} ligne après traitement par l'ipilimumab (Weber, et al., 2015 ; Ribas, et al., 2015).

De plus, il a été montré que l'association inhibitrice des anti-PD-1 associé à l'ipilimumab (anti-CTLA-4) présentait un mécanisme d'action complémentaire et entraînait sur le mélanome métastatique une activité anti-tumorale synergique (HAS, 2012 ; INCa, 2013). La complémentarité s'explique ici par l'action de l'ipilimumab lors de la phase d'activation des lymphocytes T (inhibition de l'interaction lymphocytes-CPA), et par l'action des anti-PD-1 lors de la phase de réponse tumorale (activation de l'activité immunitaire des lymphocytes T) (Curran, et al., 2010 ; Luke, et al., 2017).

Malgré l'amélioration du taux de survie observée à la fin d'une étude (73% avec la bithérapie et 65% avec ipilimumab en monothérapie) et à 2 ans (64% contre 54%), la survenue importante d'effets indésirables (grade 3) chez plus de 50% des patients rendent l'application de cette bithérapie difficile (Wolchok, et al., 2013 ; Larkin, et al., 2015).

Dans l'optique de réduire ces effets indésirables, une thérapie séquentielle, alternant anti-PD-1 et anti-CTLA-4, a été évaluée : les résultats n'ont montré aucune diminution de la toxicité. Toutefois, devant l'échantillon très limité, les conclusions doivent être interprétées avec prudence et des essais complémentaires doivent être envisagés (Weber, et al., 2016 ; Luke, et al., 2017).

f. Thérapies ciblées

Il s'agit de traitements récemment développés afin de traiter de manière spécifique les cellules cancéreuses, tout en préservant les cellules saines du proche environnement. Ces principes actifs agissent sur les voies de signalisation cellulaire, et permettent l'inhibition de protéines, enzymes ou toute autre molécule jouant un rôle dans la prolifération tumorale.

Les médicaments utilisés comme thérapies ciblées dans les stades IIIb et IV du mélanome métastatique non résecable sont :

- Les inhibiteurs de protéine kinase BRAF : le **vémurafénib** et le **dabrafénib**,
- Les inhibiteurs de protéine kinase MEK : le **tramétinib** et le **cobimétinib**.

i. Inhibiteurs de protéine kinase BRAF

Le gène BRAF code pour la protéine BRAF (famille des RAF pour *Rapidly Accelerated Fibrosarcoma*), qui est une sérine/thréonine kinase appartenant au groupe des MAP-kinase (*Mitogen-activated protein kinases*). On estime que des mutations de ce gène sont présentes dans 40 à 70 % des mélanomes (Maverakis, et al., 2015). La plus fréquente des mutations est BRAF-V600E, qui correspond à une substitution d'une valine en un glutamate (codon 600 de l'exon 15 du gène).

Physiologiquement, ce sont les facteurs de croissances qui activent par intermittence cette voie. La mutation du gène BRAF entraîne ici une activation constitutive de la protéine BRAF, et donc un signal d'activation permanent sur cette voie. En résulte une stimulation permanente de la prolifération cellulaire, indépendamment de tout facteur de croissance.

L'utilisation d'inhibiteurs de cette protéine permet d'inhiber cette activation constitutive. Le vémurafénib et le dabrafénib se lient respectivement à la partie « tyrosine-kinase » des protéines BRAF V600E et V600 E/K (Ribas, et al., 2011). Leur activation par phosphorylation est interrompue, la cascade de signalisation stoppée et la prolifération anarchique arrêtée.

Tableau 12 : Inhibiteurs de protéine kinase BRAF

Molécule	Nom de spécialité	Forme galénique	Posologie
Vémurafénib	ZELBORAF®	Comprimé pelliculé 240 mg	960 mg (soit 4 comprimés) 2x/jour à 12 heures d'intervalle (soit 1920 mg/jour)
Dabrafénib	TAFINLAR®	Gélule 50 et 75 mg	150 mg (soit 2 gélules) 2x/jour à 12 heures d'intervalle (soit 300 mg/jour)

Adapté de VIDAL, 2017.

Ces médicaments nécessitent une prescription initiale hospitalière et le traitement est poursuivi tant que la balance bénéfices/toxicité reste acceptable.

Les effets indésirables fréquents de ces molécules sont fièvre (spécifiquement pour le dabrafénib), hyperkératoses, céphalées, arthralgies, nausées, photosensibilité (vémurafénib seulement) et alopecie. La photosensibilité induite par le vémurafénib peut conduire à une incidence accrue de carcinomes épidermoïdes cutanés et de kératoacanthomes, et toucher environ 15 à 20 % des patients (McArthur, et al., 2014 ; Maverakis, et al., 2015 ; Luke, et al., 2017). Un suivi préventif régulier des patients, jusqu'à 6 mois après la fin du traitement, et une photo-protection est nécessaire.

Il n'y a pas de contre-indication notable pour ces molécules.

Des résistances au traitement peuvent également apparaître, notamment par une redondance de signalisation cellulaire ou par des mutations secondaires sur d'autres enzymes en lien avec BRAF (NRAS, MEK). L'identification de ces voies de résistance pourrait permettre d'offrir une approche « médicamenteuse personnalisée » au patient (Maverakis, et al., 2015).

L'association à d'autres molécules, comme les inhibiteurs de la protéine MEK, permet de diminuer la survenue et l'intensité de ces effets indésirables, et de contourner les éventuelles résistances concernant BRAF.

ii. Inhibiteurs de protéine kinase MEK

Au niveau de la voie de signalisation de la protéine BRAF, il existe une autre protéine, plus en aval : la protéine MEK. Quand BRAF est stimulée, elle entraîne, par activation en cascade, la phosphorylation de la protéine MEK, qui à son tour activera une deuxième protéine : ERK. Cette dernière migrera vers le noyau cellulaire (on parle de « translocation » vers le noyau) et activera des facteurs de transcription.

L'utilisation d'inhibiteurs de la protéine kinase MEK permet, de la même façon que ceux agissant sur la protéine BRAF, de bloquer cette voie de signalisation et donc la prolifération cellulaire.

Tableau 13 : Inhibiteurs de protéine kinase MEK

Molécule	Nom de spécialité	Forme galénique	Posologie
Tramétinib	MEKINIST®	Comprimé pelliculé 0,5 et 2 mg	2 mg 1 fois par jour réductible jusqu'à 1 mg par paliers de 0,5 mg en cas d'effets indésirables
Cobimétinib	COTELLIC®	Comprimé pelliculé 20 mg	60 mg (soit 3 comprimés) 1x/jour pendant 21 jours, puis repos thérapeutique de 7 jours (cycle de 28 j)

Adapté de VIDAL, 2017.

Ces médicaments nécessitent une prescription initiale hospitalière et le traitement est poursuivi tant que la balance bénéfices/toxicité reste acceptable.

Les effets indésirables fréquents sont : fièvre, nausées, vomissements, hypertension, diarrhées. Il existe par ailleurs des risques graves d'hémorragies intracérébrales et digestives, de rhabdomyolyse et de pneumopathie, justifiant une surveillance régulière du patient.

Toutefois, la fréquence des effets cutanés (hyperkératose, alopecie, syndrome mains-pieds, photosensibilité, carcinomes épidermoïdes et basocellulaires) diminue avec les associations tramétinib/dabrafénib et cobimétinib/vémurafénib.

Il n'y a pas de contre-indication notable pour ces molécules.

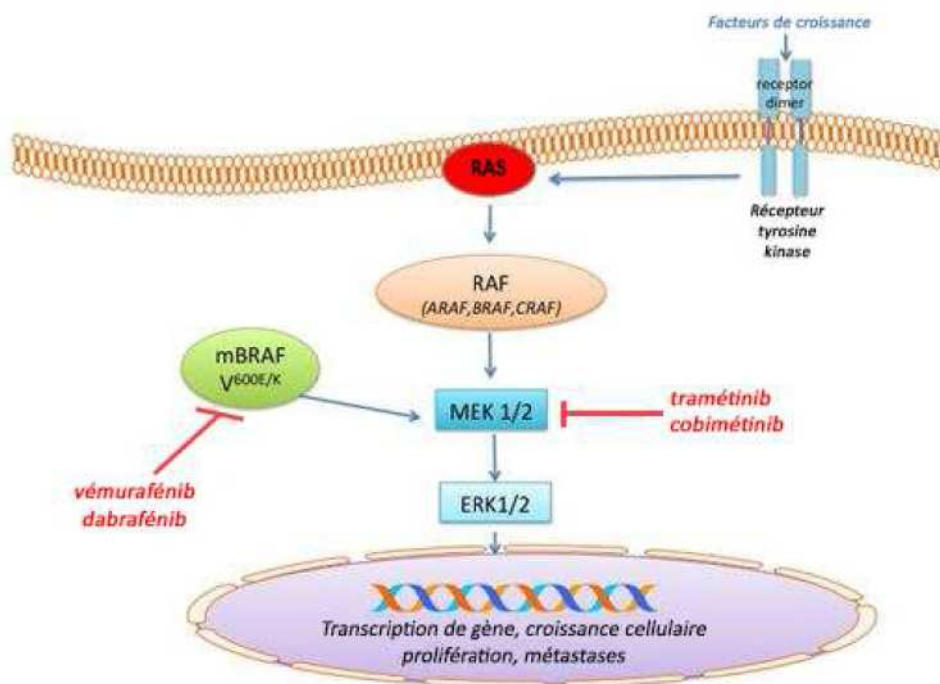


Figure 26 : Mécanisme d'action des thérapies ciblées sur les protéines de la voie des MAPK
Détails dans le texte. Adaptée de Hilal-Dandan, 2014.

iii. Place des thérapies ciblées dans la stratégie thérapeutique

En France, l'utilisation de thérapies ciblées ne concerne que les mélanomes de stade IIIb et IV pour lesquels une mutation BRAF V600E a été identifiée (VIDAL, 2017).

Afin de diminuer les effets indésirables observés en monothérapie et de retarder l'émergence de résistances, l'utilisation des inhibiteurs de BRAF et MEK en bithérapie est vivement recommandée. Leur mécanisme d'action synergique permet une efficacité comparable à des posologies moindres.

Bien que cette association augmente l'incidence de la fièvre de près de 45% (71% en bithérapie contre 26% en monothérapie par BRAF), elle permet tout de même de diminuer les autres effets iatrogènes de 12% (7% contre 19%) (Flaherty, et al., 2012 ; Luke, et al., 2017).

La Haute Autorité de Santé considère que les associations **tramétinib/dabrafénib** et **cobimétinib/vémurafénib** sont des traitements de 1^{ère} intention dans le mélanome non résecable ou métastatique avec mutation BRAF V600.

Les résultats de différentes études indiquent que ces associations augmentent la survie globale des patients, à savoir +6,4 mois pour tramétinib/dabrafénib (médiane de 11,0 mois - Long, et al., 2015) et +4,9 mois pour vémurafénib/cobimétinib (médiane de 13,7 mois - Ribas, et al., 2014). Bien que ces associations aient été guidées par un intérêt économique (commande auprès des laboratoires d'une seule et même association de molécules), le choix des inhibiteurs se fait en pratique selon les caractéristiques du patient, comme sa capacité à tolérer la fièvre associée au dabrafénib et au tramétinib, par rapport aux effets indésirables cutanés et gastro-intestinaux associés au vémurafénib et au cobimétinib. (Richmann, et al., 2015).

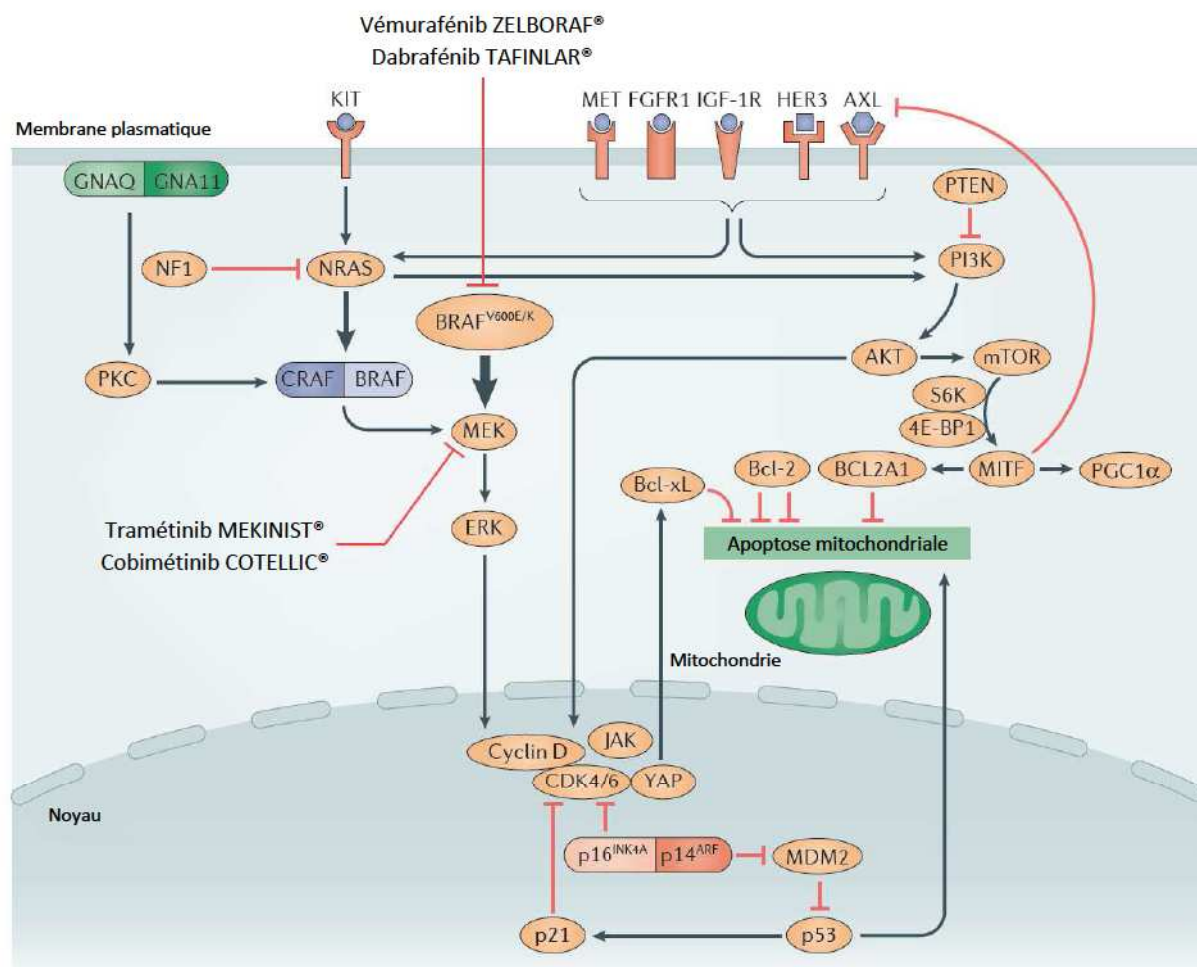


Figure 27 : Voies de signalisations moléculaires dans le mélanome

Les mélanomes peuvent être classés en 4 sous-groupes selon les mutations des gènes BRAF (50%), RAS (20%), NF1 (15%) et les triples sauvages pour ces gènes (mais où la mutation du gène KIT est la plus abondante). Ces mutations induisent généralement l'activation de la voie de signalisation ERK (Migault, 2017).

Les inhibiteurs de MEK agissent « en aval » de ceux de BRAF.

Détails dans le texte. Adaptée de Luke, et al., 2017.

Traitement du mélanome métastatique par la metformine : un nouvel espoir ?

2. Perspectives

a. Autres thérapies ciblées

Inhibiteur de la protéine MEK, le binimétinib est actuellement évalué dans le traitement du mélanome possédant la mutation NRAS. Celle-ci se produit dans environ 15 à 20 % des mélanomes et représente la deuxième mutation la plus fréquente, derrière BRAF (Luke, et al., 2017). **De récentes études de phase III n'ont jusqu'à présent apporté qu'un modeste bénéfice sur la survie sans progression (PFS), ainsi que sur la survie globale** (Dummer, et al., 2017 ; Queirolo, et al., 2017).

Récemment, de nouveaux anticorps anti-PD-L1 ont été trouvés : l'atezolimumab (MPDL3280A) et le durvalumab (MEDI4736).

De nombreuses études sont en cours, et les premiers résultats montrent une amélioration de la survie globale, notamment pour les traitements associant anticorps anti-PD-L1 et inhibiteurs de tyrosine kinase (Ribas, et al., 2015 ; Homet Moreno, et al., 2015).

Bithérapies

Actuellement, les chercheurs se concentrent principalement sur l'élaboration de bithérapies associant des inhibiteurs de protéines BRAF ou MEK avec des anticorps anti-PD-1 ou anti-CTLA-4.

D'un point de vue clinique, ces combinaisons agiraient sur différentes cibles cellulaires avec en théorie des effets inhibiteurs importants. Elles permettraient de retarder les éventuelles résistances tumorales et de diminuer la posologie des molécules, augmentant ainsi la survie de l'individu (Luke, et al., 2017).

D'après les résultats des nombreuses études effectuées jusqu'à présent, les thérapies ciblées procurent un soulagement symptomatique rapide (au bout de 1 à 2 semaines de traitement), et les inhibiteurs de BRAF permettraient de se dispenser de la radiothérapie dans le traitement des métastases osseuses.

b. Immunothérapie

Injection intra-tumorale d'IL-2

L'IL-2 est une glycoprotéine sécrétée par les cellules T auxiliaires, et qui favorise la prolifération de celles-ci dans la réponse immunitaire. Auparavant utilisée comme traitement du mélanome métastatique, elle fût délaissée en raison de sa forte toxicité.

Aujourd'hui, elle suscite de nouveau l'intérêt à travers son utilisation dans le traitement de métastases cutanées du mélanome. Afin de réduire sa toxicité systémique, elle est aujourd'hui injectée *in situ* dans la lésion cutanée, et permettrait de stimuler les lymphocytes présents au niveau des cellules tumorales (Wei, et al., 2007).

Les résultats sont encourageants, avec une survie à 5 ans de 18 % chez des patients atteints de métastases cutanées (Maverakis, et al., 2015). Une bithérapie avec l'imiquimod semble devenir un traitement de 1^{ère} intention pour les métastases cutanées du mélanome.

L'imiquimod ALDARA®

Ligand synthétique du récepteur toll-like 7 (TLR7), il induit la production de nombreuses cytokines (dont INF- α , TNF- α et IL-12). Cette molécule possède des propriétés antitumorales et antivirales grâce à ses effets immuno-modulateurs et pro-apoptotiques (Lacarrubba, et al., 2008 ; Aspod, et al., 2015).

Malgré sa pénétration intracellulaire médiocre et l'existence de certaines formes de mélanomes (notamment les localisations proprement cutanées) résistantes à cette molécule, l'imiquimod représente un espoir à travers une bithérapie associant IL-2 en injection intra-tumorale (Turza, et al., 2010). Son utilisation en monothérapie n'est toutefois pas recommandée.

Thérapie cellulaire adoptive

Cette thérapie consiste à l'injection de « lymphocytes d'infiltration tumorale » (TIL pour *tumor infiltrating lymphocytes*) spécifiques et possédant une forte activité anti-tumorale. Ces lymphocytes sont récoltés puis cultivés *in vitro* avant d'être réimplantés. Une déplétion lymphocytaire est effectuée auparavant, afin d'améliorer le microenvironnement tumoral et de réduire la compétition avec les cellules immunitaires déjà présentes (Maverakis, et al., 2015). Les résultats sont attrayants, avec parfois des rémissions complètes à 3 ans (Rosenberg, et al., 2011), mais le coût de la technique (récolte, gestion et maintien *in vivo*) en fait un traitement d'exception.

c. Vaccins

Talimogène laherparepvec (Oncovex ou T-VEC IMYLGIC®)

Il s'agit d'un virus *Herpès simplex* génétiquement modifié pour exprimer et sécréter le facteur de croissance GM-CSF. Comme le virus est dépourvu de ses protéines infectieuses ICP 34.5 et 47 (*Infected Cell Protein 34.5 et 47*), il délaisse les cellules saines pour se développer dans les cellules tumorales.

T-VEC s'adresse aux stades avancés non résecables, et est administré par voie injectable directement dans la lésion. *In situ*, sa réplication provoque la lyse des cellules tumorales et augmente le taux de facteurs GM-CSF dans le microenvironnement. Ce facteur attire alors, par chimiotactisme, macrophages circulants et cellules dendritiques, qui élimineront les éléments restant des cellules malignes et présenteront leur antigène aux cellules T (Ott, et al., 2016).

Les résultats de ce vaccin oncolytique indiquent un taux de réponse durable et supérieur à 6 mois, mais pas de bénéfice significatif sur la survie globale. Les limites des études peuvent s'expliquer par la nécessité pour les patients de varier leur traitement anticancéreux face à la progression de la maladie.

Les effets indésirables rapportés sont douleur au point d'injection, fièvre et frissons de courte durée (absence de toxicité auto-immune) (Andtbacka, et al., 2015).

De nombreuses études sur ce vaccin sont en cours, évaluant aussi bien ses effets anticancéreux en monothérapie qu'en association avec des anticorps comme le pembrolizumab.

Autres vaccins

Pour activer le système immunitaire, des chercheurs ont développé des stratégies de vaccination à partir de vaccins monovalents (1 seul antigène contenu) ou polyvalents (plusieurs antigènes). Ces antigènes sont issus de cellules néoplasiques, d'antigènes tumoraux excrétés de protéines recombinantes ou de lysats de cellules malignes (Chung, et al., 2003).

De plus, le vaccin du *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) pourrait présenter un intérêt dans la thérapie du mélanome, notamment depuis la découverte d'une corrélation inverse entre l'incidence du cancer et la fréquence des vaccinations avec le BCG (Kölmet, et al., 2005). Le mécanisme d'action reste encore inconnu.

Agir sur le système immunitaire permet d'atteindre une multitude de fonctions, notamment celle de la « mémoire immunologique », qui représente un avantage majeur sur la réponse thérapeutique à long terme. Un des avantages de l'immunothérapie est son indépendance vis-à-vis de la présence ou pas de mutations comme BRAF et NRAS.

La bithérapie d'inhibiteurs BRAF et MEK semble posséder un bénéfice optimal, entre toxicité et effet anti-tumoral, pour la prise en charge des stades avancés du mélanome. Aujourd'hui, la toxicité potentielle, la tolérance au traitement, la virulence du mélanome et les caractéristiques biochimiques et cliniques doivent être pris en compte dans leur globalité.

Malgré la richesse de l'arsenal thérapeutique, la résection chirurgicale et la radiothérapie restent pertinentes. Devant les nombreuses recherches et les rapides évolutions pharmaceutiques, les patients devraient être encouragés à participer à un essai clinique et ce, à tous les stades de décisions thérapeutiques.

C. Suivi du patient

1. Surveillance

Le suivi des patients reste avant tout clinique et multidisciplinaire, auquel s'ajoute une éducation thérapeutique à l'auto-dépistage. La recherche d'une récurrence ou de l'apparition d'un deuxième mélanome (à partir d'un nævus, ou d'une métastase) est la priorité, et celle-ci peut être complétée par une auscultation des aires ganglionnaires.

Le suivi diffère selon le stade du mélanome traité :

Tableau 14 : Surveillance des patients selon le stade du mélanome traité

Suivi	Clinique	Echographie locorégionale	Autres examens
Stade I	Tous les 6 mois pendant 5 ans, puis tous les ans	Non requis	Non requis
Stade IIA & IIB	Tous les 3 mois pendant 5 ans, puis tous les ans	Echographie de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois pendant 5 ans (facultative)	Non requis
Stade IIC & III	Tous les 3 mois pendant 5 ans, puis tous les ans	Echographie de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois pendant 5 ans (facultative)	Examens complémentaires de recherche de métastases à distance pendant 5 ans

Adapté de VIDAL, 2017.

2. Education thérapeutique

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) s'inscrit dans le parcours de soins du patient et a pour objectif de rendre celui-ci plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie. Elle peut être proposée dès l'annonce du diagnostic de la maladie ou à tout autre moment de son évolution.

L'ETP s'appuie sur quatre grands principes :

- Evaluation des besoins et des attentes du patient (diagnostic éducatif)
- Définition d'objectifs éducatifs ou d'un programme personnalisé avec le patient
- Proposition d'un contenu éducatif et planification de séances dédiées (individuelles ou collectives)
- Evaluation des acquis et des objectifs réalisés.

Pour les patients atteints de mélanome cutané, l'éducation thérapeutique contribue au développement de nombreuses compétences et à l'augmentation de l'observance :

- Comprendre la maladie et ses traitements (dont les éventuels effets indésirables) ;
- Assimiler les méthodes de photo-protection ;
- Apprendre l'auto-dépistage et identifier l'apparition d'une récurrence ;
- Accepter l'intérêt d'un examen clinique cutané auprès des membres de la famille ;
- Améliorer l'adhésion au traitement ambulatoire (traitement symptomatique) ;
- Instaurer une planification de suivi et une observance à long terme ;
- Impliquer l'entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent (HAS, 2012).

D. Prévention

Afin d'empêcher ou de retarder l'apparition d'une lésion cutanée, pouvant à terme se transformer en mélanome, il existe des moyens et des attitudes de prévention efficaces et faciles à mettre en œuvre.

Les deux principaux axes de prévention du mélanome, comme pour la plupart des cancers cutanés, sont la photo-protection et l'auto-dépistage.

1. Photo-protection

La photo-protection repose à la fois sur l'adoption d'un comportement photophobe et l'utilisation de photo-protecteurs cutanés. Ceci dans le but de diminuer ou d'éviter la pénétration de rayonnements solaires UV-A et UV-B dans l'épiderme, et ainsi prévenir les lésions dans les cellules de la peau.

Les campagnes de prévention actuelles visent à modifier le comportement de la population vis-à-vis de l'exposition solaire et d'informer sur les moyens de protection.

a. Comportement photophobe

Caractéristique du « peuple » au temps de la monarchie, symbole de bien-être et de soin corporel de nos jours, le bronzage est un comportement datant du XXème siècle et très recherché. Au début des années 1900, seul 5 % du corps était exposé sur la plage ; Aujourd'hui c'est exactement l'inverse !

Cette pratique, parfois excessive, est un facteur de risque notable d'apparition de cancer cutané, d'autant plus que les recommandations d'expositions sont peu respectées.

Afin de prévenir ce risque, les professionnels de Santé recommandent d'éviter les expositions intenses et répétées, et ce dès le plus jeune âge. Un enfant de moins de 24 mois ne devrait pas être exposé directement au soleil aux heures les plus chaudes (entre 11h et 16h)

Une des premières recommandations, la plus connue, est le port de vêtements pour se protéger du rayonnement UV. Celui-ci peut être associé à l'utilisation d'un produit solaire.

Problème : il est nécessaire à l'Homme de maintenir un rayonnement solaire adéquat, afin de préserver la synthèse photo-dépendante de vitamine D.

De récentes études ont constatées qu'un tricot composé à 100% de coton, utilisé dans la production quotidienne de vêtements, possède une transmittance de rayons UV de 15% (Sobolewski, et al., 2014). Les données montrent qu'un vêtement de ce type permet d'augmenter la synthèse de vitamine D3 dans l'organisme, tout en préservant la peau du risque d'érythème (rougeur de la peau). Cela constitue une solution intéressante pour garder un seuil adéquat de vitamine pendant la période estivale.

Enfin, il est recommandé d'utiliser des photo-protecteurs externes (PPE), voire de garder une tenue vestimentaire et se couvrir d'un chapeau pour les sujets les plus sensibles (enfants, personnes âgées, sujets à hauts risques).

b. Photo-protecteurs externes

Ce sont des produits cosmétiques, soumis au règlement CE/1223/2009, et correspondent selon la Commission Européenne à :

« Toute préparation (crème, huile, gel, spray) destinée à être mise en contact avec la peau de l'humain en vue exclusivement ou principalement de la protéger contre le rayonnement UV en absorbant, dispersant ou réfléchissant le rayonnement UV »

(CE, 2013)

Ces produits contiennent une ou plusieurs molécules capables d'absorber, réfléchir ou disperser les photons provenant du soleil : ils sont couramment appelés « filtres ». Il en existe 27 inscrits à l'annexe VII de la directive 2002/34, mais certains sont peu utilisés.

Il existe également une liste des filtres les plus fréquemment retrouvés dans les produits actuellement sur le marché, présentée par les industriels.

En 2006, l'examen de cette liste a mis en évidence une quasi absence de couverture des UV-A longs par ces filtres, en total contradiction avec la photo-protection « totale » recherchée et recommandée (AFSSAPS, 2006).

Ces filtres se distinguent en 2 catégories : organiques et inorganiques.

Les filtres organiques

Egalement appelés « bloqueurs chimiques » ou « filtres chimiques », il s'agit de composés aromatiques parfois associés à un groupement carbonyle. Les radiations UV absorbées par ces filtres vont provoquer le passage des molécules d'un état fondamental et stable à un état électroniquement excité et instable.

Les électrons excités qui en résultent libèrent alors de l'énergie sous forme de chaleur ou de fluorescence, et permettent ainsi à la molécule de revenir à un état stable. On parle de filtre « photostable » et c'est cette réaction qui assure le rôle de photo-protecteur.

Cependant, si l'énergie libérée par les électrons excités n'est pas équivalente à celle absorbée, ceux-ci ne pourront pas revenir à leur état initial. Les molécules restent alors dans leur position instable et leurs liaisons chimiques peuvent se rompre : le filtre organique devient alors « photodégradable » et perd son rôle protecteur (Wang, et al., 2010 ; Rai, et al., 2012).

Les filtres inorganiques

Encore appelés « filtres minéraux », ces molécules ont la capacité de disperser et de réfléchir les rayons UV : elles agissent donc comme de véritables écrans physiques contre les rayonnements. Les deux filtres inorganiques les plus fréquemment utilisés sont le dioxyde de titane et l'oxyde de zinc (Gilaberte, et al., 2010 ; Rai, et al., 2012).

Ces composés présentent l'avantage d'être photostables, peu allergisants, non toxiques, sûrs et efficaces. De plus, leur forte taille moléculaire réduit considérablement le risque d'absorption systémique à travers la couche cornée (Gonzalez, et al., 2008).

Devant leur aspect peu esthétique (couleur blanche, texture opaque, difficulté d'étalement) et la sensation granuleuse désagréable à l'application, ces filtres se retrouvent délaissés par la population.

Aujourd'hui, les campagnes de prévention ont un meilleur impact, et les populations prennent de plus en plus conscience des risques auxquels elles s'exposent. Des changements de mœurs sont visibles dans la société, et on constate une plus forte utilisation de produits solaires.

Toutefois, l'utilisation de photo-protecteurs demande une observance et une bonne pratique de la part de l'utilisateur. Peu d'effets indésirables sont rapportés ou connus (risque allergique), mais la photo-dégradabilité et la pénétration cutanée de certains filtres doivent être pris en compte, ainsi qu'une possible carence en vitamine D lors d'une utilisation à long terme.

2. Auto-dépistage

En dehors des rendez-vous trimestriels chez le dermatologue, le patient est invité à rechercher l'apparition d'une lésion mélanocytaire. Cette-dernière serait cliniquement différente de ses autres nævi, d'apparition récente ou évolutive dans sa taille, sa couleur ou son épaisseur. Cet auto-dépistage demande 15 minutes, peut se faire avec l'aide d'un tiers, et doit être effectué régulièrement chez les patients à hauts risques. Il se décompose en 3 étapes :

Étape 1 : L'examen direct

Cela consiste à un examen à l'œil nu des paumes, plantes, ongles, doigts et espaces interdigitaux, de la face avant des bras et avant-bras, des cuisses et des jambes.

Étape 2 : L'examen avec miroir en pied

Placé devant un miroir à pied vertical, le patient examine sa peau de haut en bas, à la fois sur le devant que sur les côtés (les bras levés à la verticale).

Il examine également son cuir-chevelu, en s'aidant d'une brosse pour inspecter chaque zone de manière précise.

Étape 3 : L'examen avec un miroir à main

Pour les zones cutanées non accessibles à la vue, le patient, aidé d'un miroir à main et assis sur un tabouret, examinera la face interne, externe et postérieure du mollet et de la cuisse, ainsi que la face postérieure des bras, de la nuque, du dos, le cuir chevelu et la région génitale (HAS, 2012).

Aujourd'hui, des applications mobiles médicales d'aide au dépistage et à la surveillance, comme *iSkin*, permettent d'améliorer la prise en charge et le suivi du patient (cf. Annexe 7).

III. La metformine

Le diabète est une maladie métabolique chronique, qui se définit par une hyperglycémie, c'est-à-dire une élévation de la concentration de glucose (sucre) dans le sang, de manière permanente. A long terme, cela entraîne de graves dommages au niveau du cœur, des vaisseaux sanguins, des yeux, des reins et des nerfs.

On estime que le diabète touche près de 5,0 % de la population française (plus de 3,3 millions de français traités en 2015) (InVS, 2016).

La **metformine** (GLUCOPHAGE®) est un médicament antidiabétique oral, de la famille des biguanides. Cette molécule réduit la production de glucose dans le foie (néoglucogenèse) et augmente l'utilisation du glucose dans les tissus de l'organisme : en résulte donc une diminution de la glycémie.

Contrairement à certains antidiabétiques, la metformine ne provoque pas d'hypoglycémie, car elle n'affecte pas la sécrétion d'insuline. Bien qu'elle comprenne un risque grave d'acidose lactique, elle reste le médicament de première ligne du diabète de type 2 (Inzucchi, et al., 2015).

A. Les origines

1. Galega officinalis

Plante herbacée vivace, de la famille cosmopolite des Fabacées et portant les caractères des Papilionacées, la *Galega officinalis*, ou Galéga officinal, est vulgairement connue sous de nombreuses appellations, tels que « Lilas d'Espagne », « Lavanèse », « Capragine », « Rue des chèvres », « Sainfoin d'Espagne » ou encore « Faux indigo » (APG III, 2009 ; APG IV, 2016) Son nom dérive du grec « *gala* » qui signifie « lait » et du mot « *aigos* » qui signifie « chèvre ». C'est une plante qui pousse naturellement dans les terrains humides du pourtour méditerranéen.

La première description botanique a été faite en Toscane au 16^{ème} siècle par le médecin et botaniste Pietro Andrea Matthioli (1501-1578). Il raconte dans ses écrits que les paysans locaux utilisaient le Galéga officinal comme savon, dans la nourriture journalière pour se prémunir de la peste, ainsi que dans diverses préparations pour contrer le poison, les morsures de serpent et les vers (Matthioli, 1554 ; Matthioli, et al., 1744) (cf. Annexe 8).

La *Galega officinalis* est une plante à corolle papilionacée, comportant des fleurs en grappe très allongées et retombantes, de couleur blanche ou d'un violet pâle.

Elles conduisent à des gousses striées et bossuées.

Les tiges sont glabres et ramifiées, avec des feuilles composées de 11 à 19 folioles. Sa hauteur est comprise entre 50 et 120 centimètres (Bonnier, et al., 1986) (cf. Annexe 9).

Cette plante était connue dans l'agriculture traditionnelle du 19^{ème} siècle, car les chèvres qui la broutaient voyaient accroître leur production de lait (propriétés galactogènes) ; Toutefois, son introduction dans l'alimentation bovine provoqua des empoisonnements mortels (Bailey, 2017).



Figure 28 : *Galega officinalis*
Détails dans le texte.
Adaptée de Biopix, 2017.

2. La galéguine

En 1914, Georges Tanret, pharmacien spécialisé dans la chimie des plantes, publia une étude chimique du Galéga officinal dans lequel il découvrit un nouvel alcaloïde : la **galéguine**. Il s'agit d'un dérivé guanidique (iso-amylène guanidine), de formule $C_6H_{13}N_3$, très soluble dans l'eau et l'alcool, et cristallisant rapidement (Barger, et al., 1923).

Par de nombreuses expériences, Tanret montrera la présence de l'alcaloïde exclusivement dans les fleurs et graines de la plante. L'ingestion de ces parties provoque chez les animaux, aussi bien à sang froid qu'à sang chaud, des effets dose-dépendants, induisant une mort par paralysie des centres nerveux, collapsus et asphyxie (expliquant les nombreux troupeaux décimés au 18^{ème} siècle en période de floraison). Les chercheurs britanniques Barger et White, et allemands Späth et Prokopp, confirmeront ces données (Barger, et al., 1923).

Puis en 1927, associé à Henry Simonnet, Tanret démontre que la mort de l'animal est en réalité due à des crises d'hypoglycémie. De plus, il remarque que l'administration de guanidines chez le lapin induit une réaction hyperglycémique secondaire à l'hypoglycémie. Cette réaction de remontée de la glycémie étant directement liée à la teneur en glycogène du foie (Rathery, et al., 1929).

La galégine devient donc le premier alcaloïde végétal capable de déclencher une hypoglycémie, suivie d'une hyperglycémie réactionnelle directement liée aux réserves de glycogène hépatique.

Sa marge thérapeutique reste toutefois étroite.

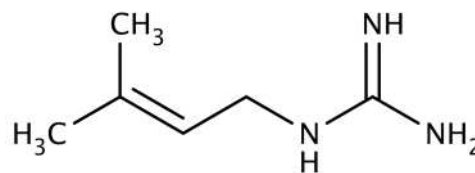


Figure 29 : Structure chimique 2D de la galégine
Détails dans le texte. Adaptée de Pubchem, 2017.

Des études de phase 3 ont été réalisées à partir de sulfate de galégine (Rathery, et al., 1929) ou d'extraits fluides de *Galéga officinal* (Parturier, et al., 1935) chez des sujets diabétiques : bien que les résultats aient été encourageants (baisse de la glycémie, d'autant plus efficace en association avec l'insuline), les vomissements provoqués à doses élevées, la faible durée d'action et le phénomène d'accoutumance (épuisement thérapeutique) priva d'avenir cette molécule.

3. Le diméthyl-biguanide

En parallèle aux origines végétales, les travaux de deux chimistes allemands, Adolph Strecker (1840-1960) sur les acides aminés, puis Bernhard Rathke (1840-1923) sur la fusion de deux guanidines pour former du biguanide en 1879, ont contribué au développement de la metformine (Rathke, 1879 ; Bailey, 2017).

Ce sera chose faite par Werner et Bell en 1922, qui synthétisent pour la première fois du diméthyl-biguanide : la metformine venait de naître synthétiquement (Werner, et al., 1922 ; Bailey, 2017).

La recherche sur les biguanides s'interrompt avec la seconde guerre mondiale, qui voit l'avènement des premiers antibiotiques, et notamment ceux dérivés des sulfamides. Leur usage massif mettra en évidence un effet délétère hypoglycémiant de certaines molécules : ce sera l'émergence et la fabrication des **sulfamides hypoglycémiant**s qui seront, à cette époque, les premiers traitements oraux du diabète.

Toutefois, face aux risques d'hypoglycémies majeures et à leurs limites (inutilisables dans le diabète insulino-dépendant), Jean Sterne (1909-1997), médecin français, reprendra les recherches sur la classe des biguanides.

4. Le GLUCOPHAGE®

La metformine possède également une « troisième origine », liée au développement des anti-malariques durant la Seconde Guerre Mondiale. En effet, en 1945, Curd, Davey et Rose développèrent un agent antipaludique à base de guanidine : le chlorhydrate de chlorguanidine. Commercialisé sous le nom de **proguanil** (PALUDRINE®), ce médicament n'était pas toxique, (contrairement aux dérivés de ce groupe), mais provoquait des hypoglycémies (Curd, et al., 1945 ; Chen, et al., 1947 ; Bailey, 2017).

Par la suite, de nouveaux dérivés guanidiques furent créés, ainsi que divers sels de metformine, notamment le chlorhydrate de diméthyl-biguanide (FLUMAMINE®).

Lors des tests d'activité antipaludique, effectués en 1949 aux Philippines, le médecin Eusebio Garcia découvrit que cette molécule possédait un effet antigrippal, permettant de traiter une épidémie locale. La FLUMAMINE® devint alors un antigrippal (Garcia, 1950 ; Bailey, 2017).

A ce stade, la metformine possède de nombreuses propriétés mais n'est toujours pas reconnue et utilisée dans le traitement du diabète.

Jean Sterne, médecin français qui avait déjà travaillé sur la galépine, s'intéresse à cette molécule au sein du laboratoire ARON LABORATORIES à Suresnes avec l'aide de sa collaboratrice Denise Duval, pharmacologue.

Le duo entreprend alors un programme ambitieux de recherche sur la pharmacodynamique de plusieurs composés à base de guanidine (dont la metformine et la phénformine).

Leurs travaux les mènent aux mêmes conclusions que ceux effectués depuis les années 1920 (doses élevées, effets hypoglycémisants limités, toxicité élevée) mais la metformine sort du lot de par son efficacité hypoglycémisante et de par ses effets néfastes les plus faibles, observés sur les modèles d'animaux diabétiques utilisés (Bailey, 2017).

En association avec le Dr Elie Azerad, des études cliniques montrent que la metformine pourrait remplacer le besoin d'insuline, ou réduire la dose de cette dernière, chez les personnes atteintes d'un diabète de « début de maturité », mais reste toutefois inefficace sur le diabète « juvénile ». L'absence d'hypoglycémie franche et une quasi absence de toxicité sur les personnes saines est rapportée.

En 1957, Sterne publie ses résultats dans une revue médicale marocaine et suggère le nom « glucophage » (signifiant « mangeur de glucose »), adopté par le laboratoire : la metformine gagne enfin sa place dans la thérapie du diabète (Sterne, 1957 ; Bailey, 2017).

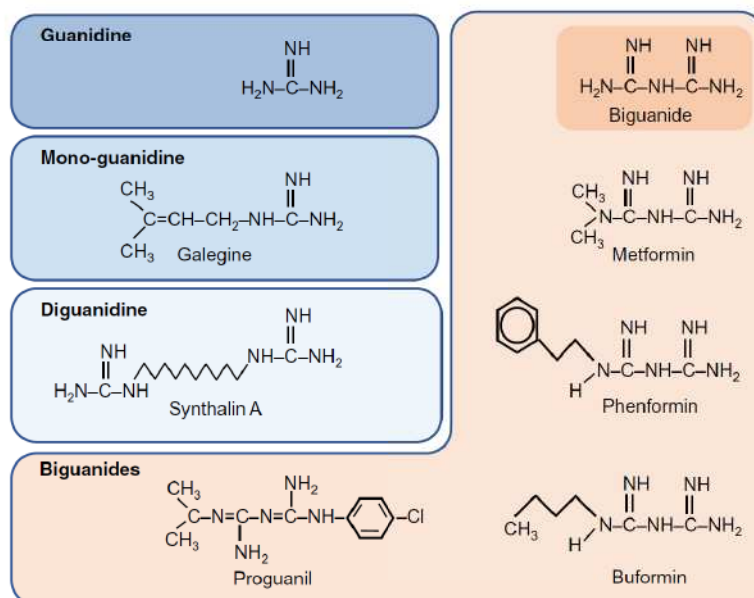


Figure 30 : Structure chimique de la guanidine et de ses dérivés
 Détails dans le texte. Adaptée de Bailey, 2017.

B. Pharmacocinétique

Le metformine est une base forte ($pK_a = 12,4$) très polaire et extrêmement soluble dans l'eau. Elle est absorbée au niveau de l'intestin grêle, et sa biodisponibilité absolue est de 50 à 60 % (quantité absorbée par l'organisme par rapport à la quantité initiale – biodisponibilité calculée par rapport à la voie intraveineuse), le reste s'éliminant avec les fèces.

Cette absorption est saturable et incomplète, et les concentrations sanguines maximales (pic plasmatique) sont atteintes en moyenne en 2,5 heures. L'absorption peut être légèrement diminuée ou ralentie par l'alimentation (pic de concentration plasmatique retardé de 35 minutes).

Dans la circulation sanguine, la metformine diffuse dans les érythrocytes et se lie très faiblement aux protéines plasmatiques. Cela lui confère une bonne stabilité lors d'une prise concomitante avec d'autres médicaments.

Sa première cible est le foie, qu'elle atteint via la veine porte : elle pénètre alors dans les hépatocytes grâce à OCT1 (*Organic cation transporter 1*), un transporteur membranaire (Foretz, et al., 2009). Ce récepteur est retrouvé en grande quantité au niveau du foie, de l'intestin et du rein : la concentration de metformine sera donc plus élevée dans ces organes que dans le reste de l'organisme.

La molécule est faiblement métabolisée par le rein (aucun métabolite connu chez l'homme) et est excrétée dans les urines, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire (clairance supérieure à 400 mL/min). Sa demi-vie d'élimination est d'environ 5 heures chez les patients ayant une bonne fonction rénale (Graham, et al., 2011 ; VIDAL, 2017).

C. Pharmacodynamie et mécanisme d'action

Aujourd'hui encore, le mécanisme d'action de la metformine reste partiellement connu et très controversé. Certaines études suggèrent un effet essentiellement membranaire, où la liaison de la molécule à la membrane modifierait la fluidité membranaire et la conformation de certaines protéines. Cela aurait pour conséquence une augmentation de la translocation des transporteurs du glucose GLUT-1 et GLUT-4 (*Glucose Transporter*), ainsi qu'une majoration de l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'insuline (Viollet, et al., 2008 ; Foretz, et al., 2010)

D'autres auteurs suggèrent une action sur les chaînes respiratoires mitochondriales, par une interférence avec le métabolisme du calcium (Stephenne, et al., 2011).

Enfin, des études plus récentes ont montré une activation par la metformine de l'AMP-kinase.

1. L'AMP-activated protein kinase (AMPK)

Caractérisée pour la première fois en 1975, c'est en 1989 que l'AMPK (*AMP-activated protein kinase*) a été considérée comme l'unique enzyme (protéine kinase) inhibant conjointement la synthèse du cholestérol, par phosphorylation et inhibition de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A réductase (HMGCoA), et celle des acides gras, par inhibition de l'acétyl-CoA carboxylase (ACC) (Brown, et al., 1975 ; Hardie, et al., 1989).

Phylogénétiquement, l'AMPK est une serine/thréonine kinase hautement conservée et présente pratiquement chez tous les eucaryotes. L'AMPK existe sous la forme d'un complexe hétérotrimérique composé d'une sous-unité catalytique (α) et de deux sous-unités régulatrices (β et γ), chacune représentée par différentes isoformes (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , γ_1 , γ_2 et γ_3) codées par des gènes distincts (Hardie, et al., 2012).

La sous-unité catalytique α contient le domaine kinase dans sa région amino-terminale (domaine Serine/Thréonine kinase conventionnel en N-terminal), suivi d'un domaine d'auto-inhibition actif uniquement en l'absence d'AMP, d'un domaine d'interaction avec les sous-unités β et γ et d'un domaine de régulation C-terminal (α -CTD) (Chen, et al., 2009 ; Hardie, et al., 2012).

Concernant la répartition des isoformes, l'isoforme $\alpha 1$ est fortement exprimée dans le rein, le poumon et le tissu adipeux alors que l'isoforme $\alpha 2$ est exprimée principalement dans le cœur et le muscle squelettique.

La double localisation cytoplasmique et nucléaire de l'isoforme $\alpha 2$ permet un contrôle direct de l'expression d'un certain nombre de gènes par la phosphorylation de facteurs de transcription (Foretz, et al., 2006).

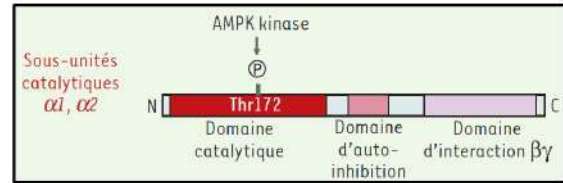


Figure 31 : Sous-unité catalytique α du complexe AMPK
La sous-unité catalytique α contient dans sa région amino-terminale le domaine kinase ainsi que le site de phosphorylation (Thr172) par l'AMPK kinase, suivi d'un domaine d'auto-inhibition et d'un domaine d'interaction avec les sous-unités β et γ .
Détails dans le texte. Adaptée de Foretz, et al., 2006.

Récemment, de nombreuses études ont montré que l'AMPK possède un véritable rôle de senseur métabolique permettant d'ajuster, de manière précise, les besoins et les disponibilités énergétiques cellulaires. En effet, l'AMPK est sensible aux changements de la concentration AMP/ADP par rapport à l'ATP, notamment lorsque la balance énergétique est perturbée par un facteur environnemental (Hardie, et al., 2012). L'activité de l'enzyme est modulée de manière allostérique : elle sera stimulée en présence d'AMP et inhibée en présence d'ATP. Ces deux nucléotides se fixant sur le même site enzymatique (site de fixation formé par les domaines CBS de la sous-unité γ), la régulation dépendra du nucléotide fixé et sera dite compétitive.

Chez les mammifères, la balance énergétique cellulaire est stable et positive, avec un ratio ATP/AMP égal à 10/1. Lorsqu'un stress énergétique abaisse les niveaux d'énergie cellulaire (absence de glucose, exercice physique, ischémie ou hypoxie), il y a consommation d'ATP : les rapports ATP/ADP et ATP/AMP sont alors automatiquement modifiés par l'intervention de l'adénylate kinase.

L'activation de l'AMPK repose, elle, sur l'augmentation du rapport AMP/ATP, qui entraîne la liaison de l'AMP à la sous-unité γ . Cette liaison induit une modification allostérique de l'enzyme, à savoir un changement conformationnel de sa sous-unité α , qui permet aux protéines kinases en amont (comme LKB1) de phosphoryler l'AMPK sur son résidu thréonine Thr172 (sous-unité α) (Xiao, et al., 2011 ; Pellatt, et al., 2011). Elle provoque ainsi, au sein de la cellule, le passage des voies anabolisantes consommant de l'ATP aux voies cataboliques productrices d'ATP. Ceci en stimulant l'absorption et l'utilisation du glucose, en stimulant l'oxydation des acides gras et en inhibant la production de glucose hépatique.

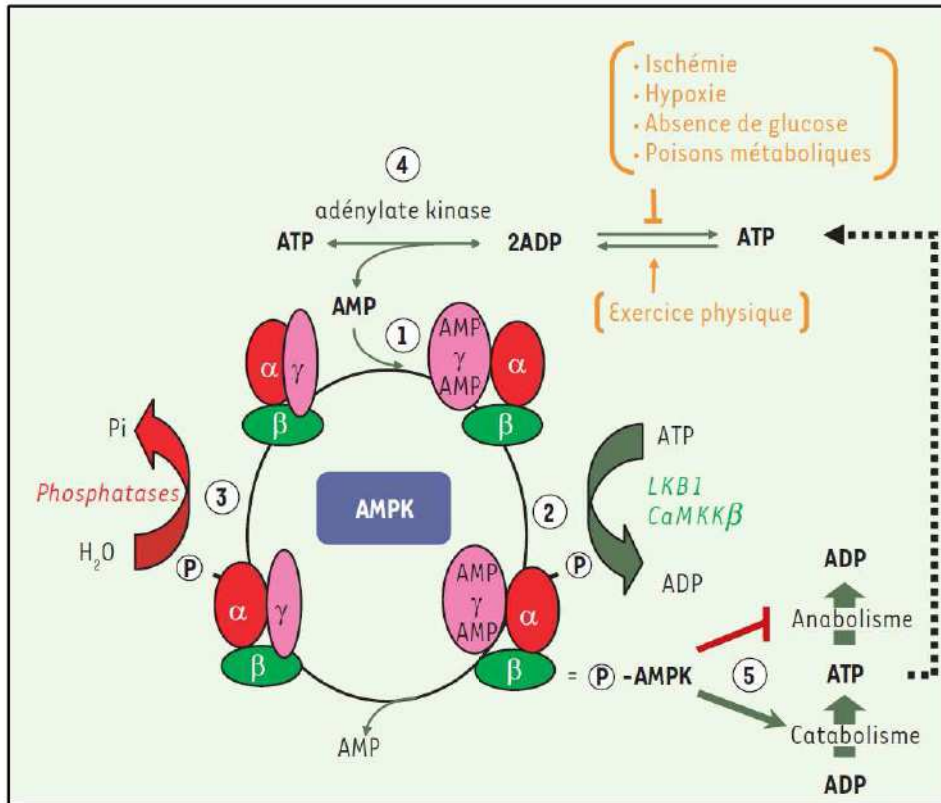


Figure 32 : Régulation et activation de l'AMPK (1)

L'AMPK est activée de façon allostérique par l'AMP et inhibée par l'ATP par compétition pour un même site de fixation sur la sous-unité régulatrice γ de l'AMPK (point ①). La liaison de l'AMP favorise la déphosphorylation de la sous-unité catalytique α par les AMPK kinases (LKB1 et CaMKK β) (point ②), essentielle pour assurer l'activation de l'AMPK, et empêche également sa phosphorylation par les protéines phosphatases (point ③). Lorsque la balance énergétique cellulaire est perturbée, les rapports ATP/ADP et ATP/AMP sont alors automatiquement modifiés par l'intervention de l'adénylate kinase (point ④). Une fois activée, l'AMPK favorise les réactions métaboliques génératrices d'ATP et réduit les voies anaboliques consommatrices d'ATP (point ⑤). Détails dans le texte. Adaptée de Foretz, et al., 2006.

L'AMPK activée permet donc de maintenir l'homéostasie énergétique cellulaire en contrôlant, à court terme l'activité de certaines enzymes, puis à long terme, l'expression de certains gènes (impliqués pour la plupart dans le métabolisme énergétique) pour réajuster la balance énergétique cellulaire (Foretz, et al., 2005).

2. Relation structure-activité de la metformine

La Relation Structure-Activité (RSA, ou SAR pour *Structure-Activity Relationship*) correspond à la corrélation établie entre une structure chimique et une réactivité chimique ou une activité biologique. L'étude de la RSA de la metformine permet ici de comprendre ses effets biologiques et d'identifier les interactions chimiques entre la molécule et ses enzymes ou récepteurs cibles. Il faut noter que cette relation s'étudie essentiellement *in vitro*, et que son évaluation *in vivo* est parfois difficilement vérifiable.

Les interactions chimiques de la metformine demeurent très complexes, et les liens avec la totalité de ses cibles cellulaires ne sont pas totalement élucidés. Toutefois, quelques études ont permis de démontrer et de modéliser une relation structure-activité avec certains partenaires.

a. Metformine et NADH-déshydrogénase

Certains chercheurs suggèrent que la metformine aurait une action inhibitrice sur la NADH-déshydrogénase (ou Complexe I), qui est la première enzyme de la chaîne de respiration cellulaire au niveau de la mitochondrie. Selon de récentes études de RSA, la structure de la metformine contribuerait à la pénétration du médicament dans la matrice mitochondriale, mais aussi à l'inhibition du complexe I. Toutefois, les données sont encore peu nombreuses, et des études complémentaires doivent être entreprises pour confirmer ces mécanismes.

Pénétration dans la matrice mitochondriale

Il existe actuellement plusieurs hypothèses concernant la pénétration de la metformine dans la mitochondrie, dont deux reposent sur la structure de la molécule.

Après avoir déterminé une corrélation entre l'inhibition du complexe I et la concentration en metformine, une étude avance une première hypothèse selon laquelle l'antidiabétique pénètre par diffusion lente à travers la membrane mitochondriale (Owen, et al., 2000). Bien que la molécule soit hydrophile ($\log P = -0,92$), sa polarité et sa taille relativement modeste permettent cette diffusion (PubChem, 2017).

Les résultats révèlent également que la phénformine, une molécule hydrophile légèrement plus hydrophobe ($\log P = -0,83$), pénétrerait plus facilement dans la matrice, même à de faibles concentrations (de l'ordre du micromolaire). Ceci expliquerait sans doute la survenue plus fréquente d'acidose lactique avec cette molécule (Owen, et al., 2000).

La seconde hypothèse repose sur la présence d'une charge positive sur la metformine (état protoné de la molécule) qui expliquerait une ségrégation spatiale de la molécule, préférant s'accumuler dans cet organite plutôt que de rester dans le cytosol (Owen, et al., 2000 ; Wheaton, et al., 2014)

Il faut savoir que la metformine peut être mono- ou biprotonée (1 ou 2 charges positives). L'acquisition de ces charges positives dépend des constantes d'acidité K_a de la molécule (au nombre de 2), exprimées en échelle logarithmique sous forme de pK_{a1} et pK_{a2} , et du potentiel hydrogène pH présent dans le cytosol et la matrice mitochondriale.

Le pH cytosolique se situe aux environs de 7,59, tandis que celui de la matrice mitochondriale est de 7,88 (Porcelli, et al., 2005). A ces pH, la metformine est principalement monoprotée, avec la coexistence possible de deux formes monoprotées dans cet environnement aqueux (Hernández, et al., 2015) (cf. Annexe 10).

Avec la circulation des électrons le long de la chaîne respiratoire, la mitochondrie est le seul organite chargé négativement par rapport à son environnement, en l'occurrence le cytosol (Severin, et al., 2010). Il se forme alors une différence de potentiel au niveau de la membrane mitochondriale, qui expliquerait la pénétration de la metformine à travers celle-ci. A son arrivée dans la cellule, la molécule est assimilable à un cation (forme monoprotée), et va naturellement avoir tendance à s'accumuler dans les parties électro-négatives, comme la mitochondrie (Severin, et al., 2010 ; Wheaton, et al., 2014).

Une fois dans la matrice, la liaison avec le complexe I de la membrane mitochondriale serait favorisée par la chaîne d'hydrocarbure apolaire de l'antidiabétique (Wheaton, et al., 2014). Cette liaison à la NADH-déshydrogénase provoque ainsi l'inhibition du transport d'électrons et donc de la chaîne respiratoire. Ce mécanisme d'action, encore mal élucidé, expliquerait les nombreux effets biologiques du médicament.

Cette inhibition du complexe I devrait diminuer en toute logique le potentiel de membrane, car l'absence de circulation d'électrons modifierait la charge de la mitochondrie. Or il semblerait qu'une enzyme, l'ATP-synthase, puisse maintenir cette différence de potentiel : elle préserverait le transfert de protons à travers la membrane mitochondriale, en utilisant l'ATP générée par la glycolyse (Appleby, et al., 1999 ; Wheaton, et al., 2014).

Formation de complexes avec le cuivre

Le cuivre (Cu) est un oligo-élément essentiel à tous les organismes vivants. Dans de nombreuses réactions enzymatiques, il est courant d'observer les constants allers-retours de cet ion métallique de l'état oxydé (Cu^{2+}) à l'état réduit (Cu^{1+}). Cette propriété du cuivre en fait un excellent cofacteur, utilisé par de nombreuses enzymes. Celles-ci sont souvent essentielles à de nombreuses activités cellulaires, comme la respiration, le transport du fer et la protection contre le stress oxydatif. Lors des réactions enzymatiques, le cuivre vient généralement se loger au cœur du site catalytique. (Madsen, et al., 2007).

Dans la mitochondrie, le cuivre est présent comme cofacteur au sein de la cytochrome-c oxydase, ou complexe IV, qui est l'enzyme terminant la chaîne respiratoire (Calhoun, et al., 1994). Selon certaines études, la metformine formerait des complexes avec des ions métalliques, notamment le cuivre, pour lequel elle possède une forte affinité (Bharatam, et al., 2005 ; Logie, et al., 2012 ; Repiščák, et al., 2014).

En effet, le médicament serait capable d'extraire les ions cuivre des protéines, et notamment ceux présents au sein du complexe IV. Cette extraction est d'ailleurs facilitée par la forme déprotonée de la molécule, majoritaire au pH mitochondrial, et dont l'électro-attractivité est suffisamment forte pour rompre les liaisons du cuivre avec les ligands thiolates des protéines. Enfin, la capacité du biguanide à délocaliser ses électrons π permet de constituer ces complexes, à la fois avec l'état oxydé (Cu^{2+}) et l'état réduit (Cu^{1+}) de l'ion (Logie, et al., 2012).

Cette faculté de complexation de la metformine semble affecter le pool mitochondrial de cuivre, et perturber ainsi l'homéostasie des différents métaux du complexe IV. Les propriétés d'oxydo-réduction de ces complexes perturberaient l'activité de la cytochrome-c oxydase, ce qui pourrait inhiber le transport des électrons et la chaîne respiratoire (Repiščák, et al., 2014).

Bien que partiellement compris, ce mécanisme peut expliquer les effets biologiques et thérapeutiques du médicament (Repiščák, et al., 2014 ; Pryor, et al., 2015).

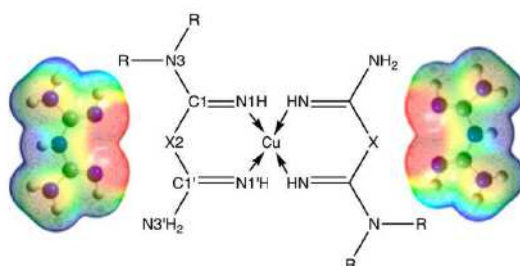


Figure 33 : Complexe entre metformine et cuivre
Détails dans le texte. Adaptée de Repiščák, et al., 2014.

b. Metformine et TGF- β 1

Une autre étude s'est intéressée à la RSA entre la metformine et le facteur de croissance TGF- β 1 (*Transforming growth factor- β 1*). Ce-dernier est retrouvé dans de nombreuses maladies, dont des pathologies cardiaques, immunes et tumorales.

L'antidiabétique se lie par complémentarité de structure sur un site de liaison du TGF- β , dans une sorte de « caverne » formée par la structure tertiaire de la protéine. En effet, les composants apolaires (groupe méthyle) se sont placés dans la partie hydrophobe (« fond de la caverne »), tandis que la partie hydrophile établit des liaisons hydrogènes avec l'arginine Arg25 :

- L'amine secondaire N1 et la cétimine N4 forment des liaisons hydrogènes respectivement avec la cétimine NH2 et l'amine secondaire NE (cf. Figure 35). Ces liaisons sont dues à la polarité de la molécule et de l'acide aminé, et se constituent entre un atome d'hydrogène et un autre atome plus électronégatif, ici l'azote. Ces liaisons vont permettre à la metformine de se lier avec stabilité sur le site de liaison, et d'interagir avec l'enzyme (Muller, et al., 1994 ; Arunan, et al., 2011 ; IUPAC, 2014).
- Les atomes de carbone vont eux se positionner de manière à présenter la plus faible surface de contact avec le milieu cellulaire aqueux. Cette partie apolaire de la molécule se regroupe donc dans la partie la plus « profonde » du site de liaison, par attraction mutuelle avec les parties hydrophobes d'autres acides aminés constituant le site de l'enzyme (His34, Ile33, Phe24, etc...) (cf. Figure 35). On parle de forces hydrophobes, nécessaires au maintien de la structure des protéines et à leur activité biologique dans la cellule (Xiao, et al., 2016).

Cette étude identifie donc la metformine comme un nouvel inhibiteur de TGF- β 1, et donc de la voie de signalisation cellulaire qui en découle. La molécule se fixe sur un site enzymatique proche de celui où s'effectue la reconnaissance de TGF- β 1 par son récepteur T β RII : la fixation de l'antidiabétique altère donc ce site de reconnaissance, et permet l'inhibition de l'interaction entre le facteur et son récepteur (Xiao, et al., 2016). Cette découverte appuie fortement l'utilisation clinique de la metformine en tant que traitement de nombreuses maladies, où des dysfonctionnements de la signalisation du TGF- β 1 seraient impliqués.

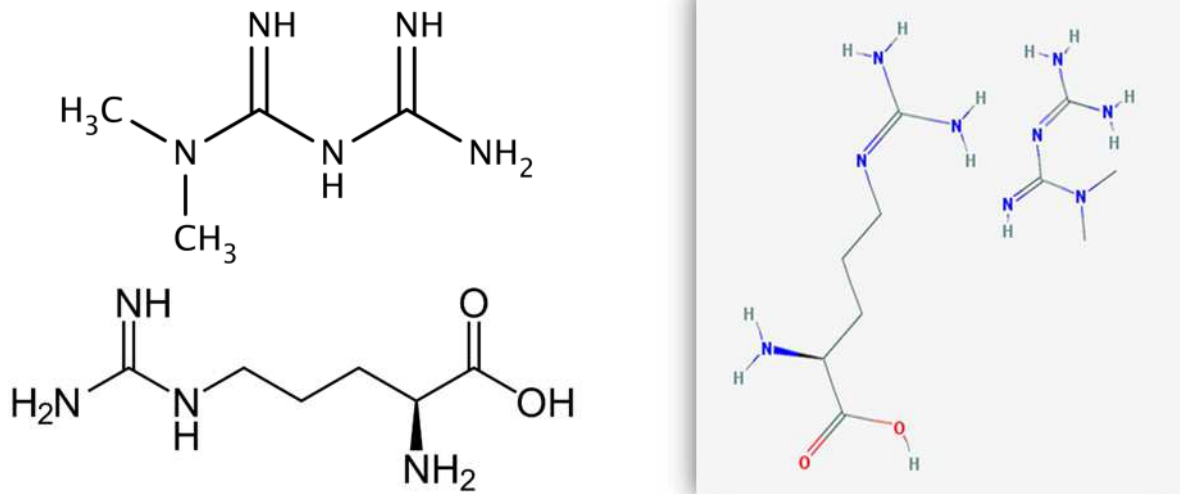


Figure 34 : Structures 2D de la metformine et de la D-arginine

Sur la gauche : Structure de la metformine (en haut) et de l'arginine (en bas)

Encadré de droite : Positionnement des deux molécules dans le site d'action de TNF- β 1

Détails dans le texte. Adaptée de Pubchem, 2017.

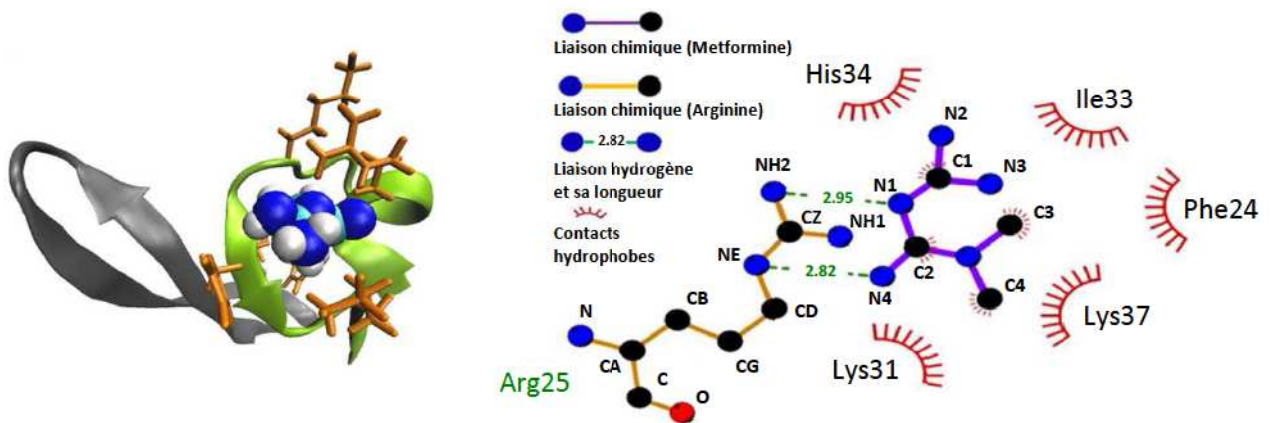


Figure 35 : Site de liaison de la metformine sur TGF- β 1

A gauche : Le site de liaison de la metformine est constitué de deux feuillets β : β -sheet1 et β -sheet2 du TGF- β 1.

A droite : Résidus en contact direct avec la metformine (représenté par le programme LIGPLOT avec une coupe de 3,9 Å).

Détails dans le texte. Adaptée de Xiao, et al., 2016.

c. Metformine et hexokinase-II

Dans le métabolisme cellulaire, la première étape de la glycolyse est catalysée par des phospho-transférases appelées hexokinases (HKs). Ces enzymes phosphorylent le glucose en glucose-6-phosphate (G6P).

Parmi les quatre isoformes connues, l'hexokinase-II (ou HK2, ou hexokinase-B) est celle qui prédomine dans les tissus sensibles à l'insuline, tels que le cœur, les muscles squelettiques et les tissus adipeux. Cette isoforme est très étudiée car son expression est souvent accrue dans de nombreuses tumeurs associées à une glycolyse aérobie améliorée (effet Warburg).

Le produit de la réaction, le glucose-6-phosphate, inhibe en retour ces enzymes (sauf l'hexokinase-IV) pour réguler de manière allostérique cette étape de la glycolyse (Salani, et al., 2013).

Des études très récentes ont montré que HK2 aurait un rôle important non seulement dans la glycolyse, mais aussi dans la survie cellulaire. En effet, cette enzyme faciliterait l'autophagie lors d'une carence en glucose (quand elle est privée de son substrat) pour protéger les cardiomyocytes : elle assurerait ainsi l'homéostasie énergétique de la cellule dans des conditions de faible apport énergétique (Tan, et al., 2015). Toutefois, ce lien moléculaire entre métabolisme et voies autophagiques n'a pas été entièrement élucidé.

Une équipe de chercheurs a par ailleurs étudié l'influence du changement conformationnel de l'hexokinase-II induit par le glucose sur la liaison de la metformine à cette enzyme. Il en ressort qu'en l'absence de liaison, HK2 est dans une structure inactive dite « ouverte » (cf. Figure 36), où l'ATP est lié dans le « grand lobe », à distance du site catalytique. Lors de la liaison au glucose, le changement conformationnel provoqué « ferme les deux lobes » : l'enzyme se trouve donc à la fois en position « fermée » et enzymatiquement active. Cette position permet de rapprocher l'ATP vers le glucose pour sa conversion en G6P (Salani, et al., 2014) (cf. Figure 37).

Quand elle est présente dans la cellule, la metformine vient se lier au niveau du site de liaison de G6P, où ce dernier inhibe habituellement l'enzyme par fixation allostérique. Cette fixation n'est possible que lorsque l'hexokinase-II est en configuration « fermée », permettant ainsi à la metformine d'établir des liaisons avec les acides aminés réunis dans une configuration spatiale adéquate (cf. Figure 36). En résulte un effet inhibiteur similaire au G6P, ce qui réduit la production de G6P dans la cellule et diminue la glycolyse (Salani, et al., 2014).

La metformine nécessite donc la présence et la liaison du glucose sur l'hexokinase-II, afin que la configuration « fermée » de cette dernière puisse présenter le site de fixation de G6P.

Cette présence nécessaire du glucose pourrait donc expliquer le lien, établi dans d'autres études, entre la concentration du sucre et l'efficacité de la metformine (un fort taux de glucose réduirait les effets de l'antidiabétique) (Wahdan-Alaswad, et al., 2013 ; Birsoy, et al., 2014 ; Zordoky, et al., 2014).

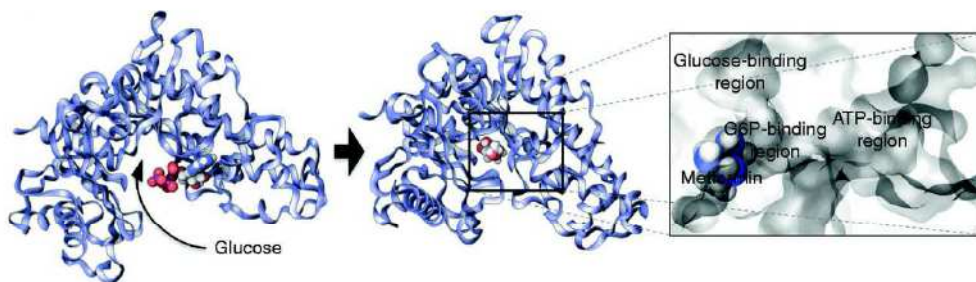


Figure 36 : Changement conformationnel de l'hexokinase-II
Structure cristallographique du complexe de HK2 avec le glucose et l'ATP, dans les conformations ouvertes (gauche) et fermées (droite)
Encadré de droite : Site catalytique avec la région de liaison G6P pour la metformine (image grossie)
Détails dans le texte. Adaptée de Salani, et al., 2014.

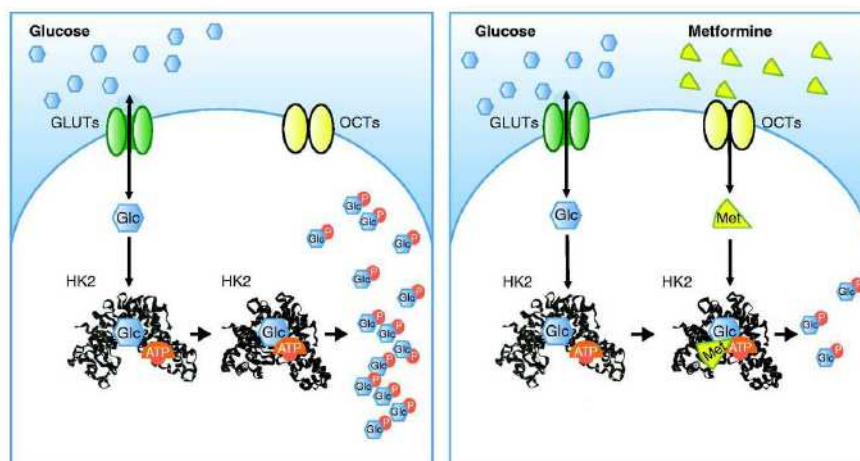


Figure 37 : Inhibition de l'hexokinase-II par la metformine
La liaison du glucose à HK2 est nécessaire pour le changement conformationnel en structure fermée.
La metformine inhibe HK2 uniquement dans la conformation fermée, au niveau du site de liaison de G6P.
Détails dans le texte. Adaptée de Salani, et al., 2014.

D. Pharmacodynamie

La metformine possède une action hypoglycémiante, qui permet de réduire la glycémie basale et postprandiale. A cela, s'ajoutent d'autres effets secondaires bénéfiques, qui offrent à cette molécule une place intéressante dans la prévention cardiovasculaire et métabolique.

1. Effet normo-glycémiant

La metformine permet d'abaisser la glycémie à jeun et le taux d'hémoglobine glyquée au cours du traitement du diabète. Ses effets sont d'autant plus importants que la glycémie initiale est élevée et que les concentrations de peptide C plasmatique sont importantes. Issu de la conversion de la pro-insuline en insuline, le peptide C est un bon marqueur de la concentration en insuline. Sa présence en quantité élevée est le reflet de l'insulino-sécrétion et du degré d'insulino-résistance. (Sapin, et al., 2001)

L'effet normo-glycémiant de la metformine résulte principalement d'une diminution de la production hépatique de glucose, par inhibition de la néoglucogenèse et action sur la glucose-6-phosphatase. Cela se traduit par une diminution de la glycémie à jeun.

En plus de cette action sur le foie, cet antidiabétique potentialise également l'effet de l'insuline sur la captation musculaire du glucose : on a augmentation de son stockage sous forme de glycogène, sans affecter son métabolisme oxydatif.

a. Inhibition de la néoglucogenèse hépatique

La néoglucogenèse, au sein des hépatocytes (cellules du foie), est un processus exigeant de l'énergie dans lequel la synthèse d'une molécule de glucose à partir de lactate ou de pyruvate nécessite 4 molécules d'ATP et 2 molécules de GTP (guanosine triphosphate).

La metformine va agir directement sur la source énergétique, en réduisant les taux cellulaires d'ATP, ce qui diminuera ainsi la production hépatique de glucose.

Son mécanisme d'action est encore incertain et très critiqué par certains chercheurs. Toutefois, les récentes études s'accordent sur certains mécanismes au niveau hépatique et périphérique. Parmi les nombreuses recherches, quatre acteurs différents se distinguent et pourraient être impliqués dans le mécanisme d'action de la metformine :

- L'enzyme *AMP-activated protein kinase* (AMPK)
- Le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondrial
- L'enzyme APM-désaminase (AMPD)
- Et l'enzyme 3-phosphate déshydrogénase mitochondriale (mG3PDH).

i. Voie de l'AMPK

Il existe un facteur transcriptionnel, TORC-2 (*Transcriptional Coactivator transducer of Regulated CREB activity 2*) est un co-activateur transcriptionnel, présent dans le cytoplasme, et possédant un rôle dans la régulation transcriptionnelle des gènes de la néoglucogénèse.

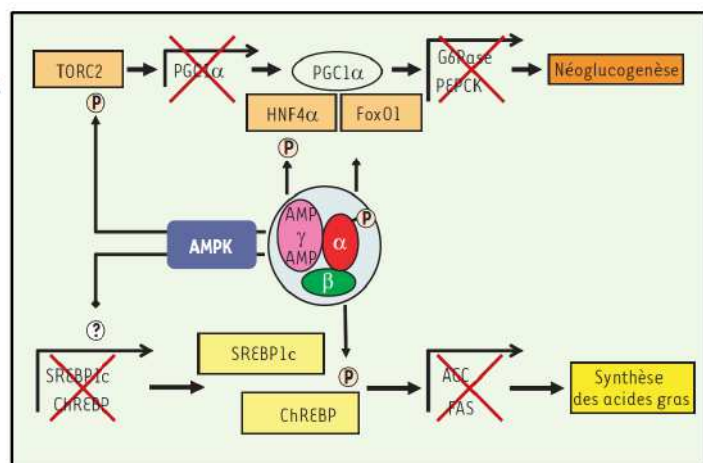
Après pénétration dans la cellule, la metformine va venir activer la voie LKB1/AMPK. Une fois activée, l'AMPK va phosphoryler TORC2, et ce-dernier va se retrouver séquestré à l'extérieur du noyau : il y a donc inhibition de la translocation nucléaire de ce co-facteur (Kim, et al., 2010).

Cette activation spécifique de l'AMPK dans le foie, en réduisant l'expression des gènes clés de la néoglucogénèse qui sont PEPCK et G6Pase, serait suffisante pour normaliser la glycémie (Foretz, et al., 2006) (cf. Figure 38).

Figure 38 : Régulation et activation de l'AMPK (2)
Régulation transcriptionnelle des gènes de la lipogenèse et de la néoglucogénèse par l'AMPK. L'activation de l'AMPK inhibe l'expression des gènes codant le co-activateur PGC1 α en phosphorylant le co-activateur TORC2, empêchant son accumulation nucléaire. L'inhibition de la transcription des facteurs SREBP1c et ChREBP est réalisée par un mécanisme encore inconnu. L'AMPK phosphoryle également les facteurs de transcription ChREBP et HNF4 α , bloquant leur accumulation nucléaire ou provoquant leur dégradation protéolytique.

Détails dans le texte.

Adaptée de Foretz, et al., 2006.



De plus, la metformine induit l'expression du récepteur nucléaire orphelin SHP (*Small heterodimerpartner*) via cette même voie. Les gènes PEPCK et G6Pase subissent alors une deuxième inhibition, qui expliquerait la réduction à long terme de la néoglucogenèse par la metformine (Foretz, et al., 2006).

ii. Voie du complexe I de la chaîne respiratoire

La metformine posséderait une action rapide sur la néoglucogenèse, en agissant sur le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale, et en modifiant les rapports AMP/ATP ou ADP/ATP. La diminution intracellulaire en ATP va ainsi diminuer le flux néo-glycogénique dans la cellule, et inhiber la production de glucose par « pénurie énergétique ».

De plus, la probable formation de complexes métalliques entre la metformine et le cuivre pourrait expliquer les effets inhibiteurs de cette molécule à travers cette voie.

Enfin, la metformine inhiberait la réduction de l'ubiquinone de manière non-compétitive, en se liant sur un site allostérique de la NADH-déshydrogénase (Complexe I) (Bridges, et al., 2014). Ces mécanismes ne sont pas encore tout à fait compris mais la plupart des conclusions s'accordent sur un mécanisme indépendant de l'AMPK et induisant de possibles effets anticancéreux (Foretz, et al., 2010 ; Cao, et al., 2014 ; Rena, et al., 2017) (cf. Figure 34).

iii. Voie de l'AMP-désaminase

Dans cette voie, la metformine augmente les taux intracellulaires d'AMP par inhibition de l'AMP-désaminase (AMPD). L'AMP s'accumule alors dans le cytoplasme et vient inhiber de manière allostérique la fructose-1,6-biphosphatase, une enzyme clé de la néoglucogenèse (Ouyang, et al., 2011) (cf. Figure 34).

iv. Voie de la 3-phosphate déshydrogénase mitochondriale

La metformine inhiberait ici l'activité enzymatique de la 3-phosphate déshydrogénase mitochondriale (mG3PDH), qui bloque le transport du NADH du cytoplasme vers les mitochondries (Madiraju, et al., 2014).

Ce mécanisme d'action de la metformine pourrait s'avérer intéressant afin d'inhiber la néoglucogénèse chez les patients diabétiques possédant des taux élevés de lactate sérique.

En effet, l'inhibition par la metformine de la mG3PDH augmenterait les niveaux de NADH dans le cytoplasme, diminuant ainsi les taux de NAD⁺. Cette absence de NAD⁺ disponible devrait inhiber l'activité de l'enzyme lactate déshydrogénase (LDH) et supprimer la conversion du pyruvate en lactate (An, et al., 2016) (cf. Figure 34).

Les recherches actuelles n'ont pas encore pu expliquer si cette voie était liée à la voie de l'AMPK.

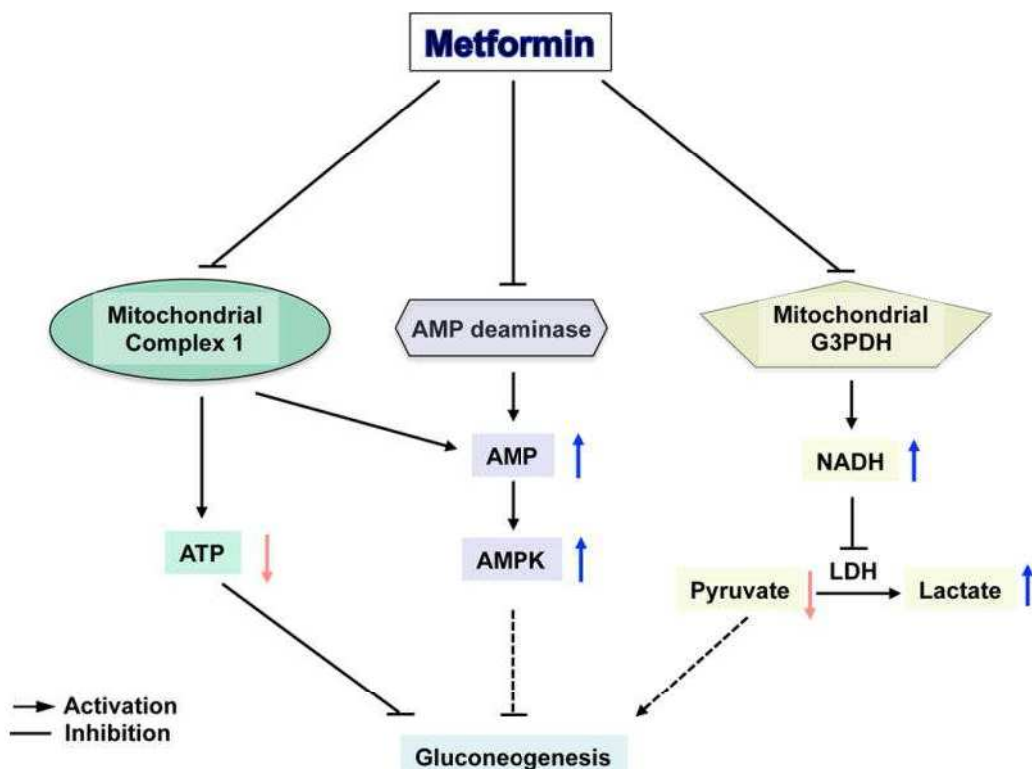


Figure 39 : Inhibition directe de la néoglucogénèse hépatique par la metformine
 Inhibition du complexe de la chaîne respiratoire mitochondrial 1, de l'AMP-désaminase et de la 3-phosphate déshydrogénase mitochondriale.
 L'inhibition du complexe mitochondrial 1 entraîne également une augmentation des taux d'AMP ou du rapport AMP / ATP, de même que l'inhibition de la AMP désaminase, ce qui entraîne l'activation de l'AMPK.
 Détails dans le texte. Adaptée de An, et al., 2016)

b. Potentialisation de l'effet de l'insuline au niveau musculaire

L'insulino-résistance du diabète de type 2, et par conséquent l'insulinopénie induite, va entraîner une accumulation de triglycérides au niveau des cellules musculaires.

En passant par les transporteurs OCT1 (quoiqu'en nombre bien inférieur par rapport au foie) la metformine va venir activer l'AMPK et induire une déplétion lipidique par les mêmes mécanismes qu'au niveau hépatique. S'en suivra une amélioration de la sensibilité à l'insuline, une diminution du taux d'insuline plasmatique et donc une reprise de la sécrétion pancréatique (Foretz, et al., 2006).

2. Autre effets bénéfiques de la metformine

a. Inhibition de la stéatose hépatique

La stéatose hépatique est l'accumulation des acides gras dans le foie, et représente une des caractéristiques du syndrome métabolique (regroupant plusieurs anomalies métaboliques) dont le déterminant physiopathologique est l'insulino-résistance.

Une des enzymes de la lipogénèse est l'acétyl-CoA carboxylase (ACC), qui catalyse la première réaction de la biosynthèse des acides gras, à savoir la transformation de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA.

Après activation par la metformine, l'AMPK inhibe ici cette synthèse par phosphorylation et inactivation de l'acétyl-CoA carboxylase.

Il y a alors diminution de la production de malonyl-CoA, ce qui induit une levée de l'inhibition allostérique de l'enzyme mitochondriale carnitine-palmitoyl-transférase I (CPTI). Cela permet aux acides gras de pénétrer dans la mitochondrie et d'activer la β -oxydation. Cette oxydation hépatique des acides gras produira de l'ATP et diminuera le taux de lipides (Foretz, et al., 2006 ; Foretz, et al., 2009).

De plus, l'AMPK inhibe également une deuxième enzyme, l'HMG-CoA réductase, qui est un acteur de la synthèse du cholestérol : on aura donc une baisse du taux de cholestérol.

La metformine possède également une action à long terme en agissant sur les facteurs de transcription liés à des gènes impliqués dans la lipogenèse : il s'agit des facteurs SREBP1c (*sterol regulatory element binding protein 1c*) (Zhou, et al., 2001) et ChREB (*carbohydrate response element binding protein*). L'inhibition de l'expression et de l'activité de ces facteurs permet de réguler la transcription des gènes concernés (Foretz, et al., 2005) (cf. Figure 38).

Par action sur l'AMPK, la metformine réduit donc les voies consommatrices d'ATP, à savoir la néoglucogénèse et la lipogenèse.

b. Régulation de la satiété

L'hypothalamus possède de nombreux rôles, dont l'un est la régulation de la satiété par l'intermédiaire de l'AMPK. Cette structure du système nerveux central permet la liaison entre le système nerveux et le système endocrinien par le biais d'une glande endocrine : l'hypophyse.

En période de jeûne (faibles teneurs en glucose), l'AMPK est activée par phosphorylation dans les neurones hypothalamiques et contribue à la sensation de faim.

Certaines molécules réduisent la prise alimentaire par inhibition de l'AMPK à ce niveau : il s'agit par exemple de l'insuline, du glucose et de la leptine (Lim, et al., 2010).

Dans des conditions à faible teneur en glucose, il a été observé que la metformine bloque la phosphorylation de l'AMPK dans les neurones hypothalamiques, diminuant ainsi la sensation de faim (Chau-Van, et al., 2007).

A l'inverse de son action sur les tissus périphériques, la metformine agit ici comme un inhibiteur de l'AMPK, lui conférant un probable effet anorexigène.

c. Effet pondéral

Contrairement à la plupart des classes d'antidiabétiques oraux, l'utilisation de la metformine sur du long cours ne s'accompagne pas de prise de poids. Des études britanniques rapportaient dès 1998 et 2002 une discrète perte pondérale (UKPDS, 1998 ; Knowler, et al., 2002), confirmée par une récente étude qui l'estime de l'ordre de 2 kg (Zhou, et al., 2017 ; Esquivel, et al., 2017).

d. Impact sur les facteurs de risque cardiovasculaire

Le diabète est souvent associé à un surpoids ou une obésité, qui représentent également des facteurs de risque cardiovasculaire. En effet, le dépôt de cholestérol dans les artères peut provoquer à terme une ischémie, et ainsi provoquer une hypoxie au niveau du tissu cardiaque. Il y aura alors nécrose et on parlera d'infarctus du myocarde (IDM).

Les patients diabétiques ont donc un risque d'infarctus augmenté par rapport à la population générale.

A travers les mécanismes liés à l'activité de l'AMPK, la metformine réduit le risque d'infarctus en agissant sur l'oxydation des acides gras libres et le métabolisme du glucose, ainsi que sur la voie de l'oxyde nitrique (NO)-NO synthase (Dziubak, et al., 2017).

L'enzyme AMPK possède ici plusieurs rôles intéressants dans la prévention de ce facteur de risque. Au niveau des cellules cardiaques, l'AMPK stimule la translocation des récepteurs GLUT-4 au niveau membranaire, et permet ainsi l'entrée du glucose plasmatique dans le cytoplasme, assurant ainsi l'apport énergétique nécessaire.

Lors d'une situation d'hypoxie (diminution de l'apport d'oxygène), qui constitue une situation de stress énergétique, l'AMPK va s'activer et agir de deux façons.

Premièrement, elle va inhiber les voies consommatrices d'oxygène comme par exemple la synthèse protéique.

Deuxièmement, l'AMPK va stimuler la phosphofructokinase-2 (PFK-2), enzyme de la glycolyse convertissant le fructose-6-phosphate en fructose-2,6-bisphosphate, entraînant une augmentation intracellulaire de ce dernier. Le fructose-2,6-bisphosphate étant par ailleurs un puissant stimulateur allostérique de la PFK-1, il y a stimulation de la glycolyse pour fournir de l'énergie et permettre ainsi la survie cellulaire face à cette situation d'hypoxie (Foretz, et al., 2006).

Enfin, lors des premiers moments de la reperfusion (retour de la circulation sanguine), l'AMPK jouera également un rôle important en inhibant l'acétyl-Coa carboxylase. On a donc une augmentation de l'oxydation des acides gras, qui devient alors la source principale d'énergie pour débiter les réparations cellulaires (Foretz, et al., 2006).

De récentes études ont observé que la metformine réduisait les complications micro-vasculaires et macro-vasculaires.

Comparé aux mesures diététiques seules, la metformine réduirait de 30 % le risque d'infarctus du myocarde et de 30 % le risque de maladies cardiaques (accident vasculaire cérébral, angor, mort subite,...) (Esquivel, et al., 2017).

E. Effets indésirables

Comme tout médicament, la metformine possède sa part de toxicité imposant une certaine vigilance. Cependant, de par ses 60 ans d'existence, elle reste une molécule très bien connue et tolérée.

1. Troubles digestifs

Il s'agit de troubles dose-dépendants, souvent transitoires et parfois atténués par un changement de préparation pharmaceutique. Ils sont très fréquents (30 % des effets indésirables) et surviennent généralement à l'instauration du traitement. On estime à 5 % la proportion de patients présentant ces troubles et arrêtant leur traitement devant une intolérance chronique (Bouchoucha, et al., 2011).

Les effets les plus fréquemment rapportés sont : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et inappétence.

La prévention de ces troubles repose essentiellement sur l'augmentation très progressive de la posologie, le fractionnement des doses en 2 ou 3 prises journalières et la prise en fin de repas (VIDAL, 2017).

2. Acidose lactique

L'acidose lactique représente l'effet indésirable le plus redouté et le plus dangereux de la metformine. Bien que sa mortalité s'élève à environ 50 %, cet effet reste rare et ne touche que 9 cas sur 100 000 patients.

Cette complication majeure survenait plus fréquemment dans les études utilisant la phénformine et la buformine, ce qui leur a valu un retrait rapide du marché.

L'acide lactique (ou lactate) résulte de la transformation du glucose en anaérobiose (en l'absence d'oxygène). Il est par la suite régénéré en glucose à travers la néoglucogenèse.

L'acidose lactique survient lors d'une hyperproduction d'acide lactique et d'un défaut de son recyclage en glucose. L'origine d'une hyperproduction est variée et peut être due à une insuffisance respiratoire, cardiaque, une anémie, un effort intense, etc... Les situations induisant un défaut de recyclage sont par exemple une insuffisance hépatique, un déficit en vitamine B1, une prise d'alcool ou de médicaments.

Un patient diabétique va présenter des facteurs de risque pouvant mener à l'acidose :

- Hypoxie tissulaire par atteinte vasculaire
- Augmentation de la glycolyse liée au déficit insulinique
- Diminution de la perfusion rénale (insuffisance rénale secondaire au diabète)

Lors de la prise de metformine, il y a deux effets cumulatifs qui se produisent : d'un côté diminution de la production hépatique et rénale du glucose à partir du lactate, et de l'autre augmentation de la production de lactate au niveau intestinal.

Si le patient présente une insuffisance rénale fonctionnelle (ou s'il y a compétition lors de l'élimination de la molécule), la metformine va s'accumuler dans l'organisme.

D'un point de vue enzymatique, on a l'acide pyruvique (ou pyruvate) qui est un métabolite clé situé au carrefour de plusieurs voies métaboliques majeures, comme la glycolyse, le cycle de Krebs et la néoglucogenèse.

Dans les conditions physiologiques, le pyruvate participe au cycle de Krebs, enchaînement de réactions enzymatiques, pour permettre la récupération d'énergie à partir de la dégradation des glucides, des graisses et des protéines.

En cas d'hypoxie, le pyruvate ne peut plus participer au cycle de Krebs, et se retrouve alors transformé en lactate.

Ce taux de lactate peut aussi s'élever quand la clairance des lactates diminue, notamment lors d'une diminution du débit sanguin hépatique ou rénal, ou lors d'une atteinte de l'un de ces organes.

La metformine va venir inhiber la pyruvate-carboxylase (PC) et le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale, induisant ainsi une élévation du rapport NADH/NAD⁺ qui va bloquer l'entrée du pyruvate dans le cycle de Krebs : le pyruvate sera donc transformé en lactate par la lactate déshydrogénase (LDH) (Pham, et al., 2015) (cf. Figure 40).

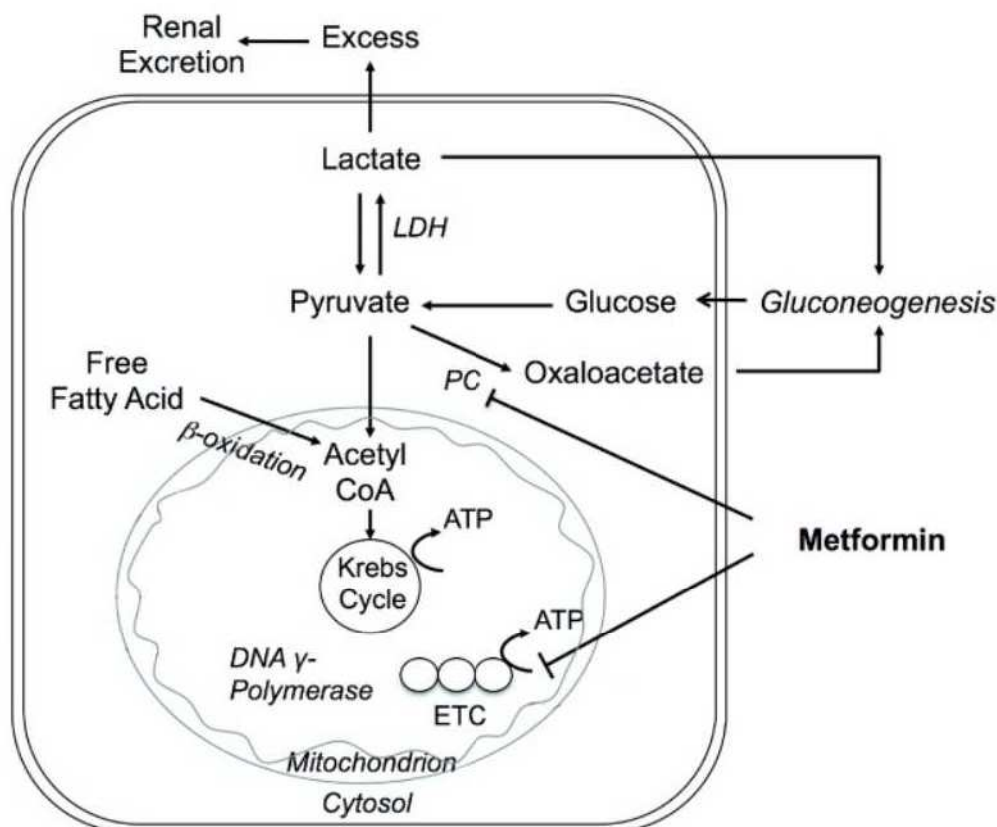


Figure 40 : Acidose lactique induite par la metformine

La metformine inhibe la pyruvate carboxylase (PC) → inhibe la gluconéogenèse hépatique → excès de lactates.
La metformine inhibe également le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale (ETC) → augmente le taux de NADH / NAD⁺ → bloque l'entrée du pyruvate dans le cycle de Krebs.

ETC = electron transport chain

Détails dans le texte. Adaptée de Pham, et al., 2015.

On aboutit donc à une acidose lactique à la fois par hyperproduction et défaut d'élimination, à savoir une inhibition de la néoglucogenèse (à partir de différents substrats dont le lactate) et augmentation de la production glycolytique de lactates au niveau intestinal d'une part, et par la réduction de la clairance hépatique (secondaire à une inhibition de la néoglucogenèse hépatique) et de l'élimination rénale d'autre part.

Le danger de l'acidose lactique explique les principales précautions d'emploi et contre-indications de la metformine, qui sont les suivantes :

Précaution d'emploi :

Interruption de traitement :

- Au moins deux jours avant une anesthésie générale ou une intervention chirurgicale.
- Dans toute situation susceptible d'entraîner une insuffisance rénale, en particulier l'injection de produit de contraste iodé.
- Dans toute situation s'accompagnant d'une déshydratation (diarrhée, vomissements, diminution de l'alimentation).

Contre-indications :

- Insuffisance rénale ou altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min).
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale (déshydratation, infection grave, choc, ...).
- Maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire (insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc, ...)
- Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.

De récentes études ont montré que la concentration en lactates variait tout en restant dans les valeurs normales attendues : les derniers avis ne recommandent pas une surveillance régulière du taux d'acide lactique chez le patient diabétique (Huang, et al., 2017).

Malgré le risque grave d'acidose lactique, la balance bénéfices/risques de la metformine reste favorable à son utilisation.

3. Allergies

De très rares cas de réactions allergiques ont été rapportés. Elles se manifestent principalement sous forme de réactions cutanées type érythème, prurit ou urticaire (VIDAL, 2017).

4. Carence vitaminique B12

Rarement symptomatique, cette carence serait liée à une réduction de l'absorption intestinale de la cobalamine (vitamine B12).

Bien que ce mécanisme de déficit reste encore inconnu, les textes de référence indiquent que ce phénomène serait réversible à l'arrêt du traitement ou sous l'effet d'une supplémentation orale en vitamine B12 (VIDAL, 2017). Toutefois, certaines études mettent en garde les praticiens sur le fait que son effet transitoire n'est pas établi et qu'une possibilité de persistance et d'intensification au cours du temps doit être prise en compte (De Jager, et al., 2011).

Une carence en B12 peut provoquer une anémie macrocytaire, une neuropathie périphérique, des troubles neurologiques centraux et des troubles psychiatriques. Aujourd'hui, ces conséquences cliniques sont très discutées, d'autant plus que les moyens de diagnostic ne sont pas maîtrisés (la valeur obtenue lors du dosage sanguin de la B12 plasmatique ne serait pas un bon reflet de ses taux intracellulaires) (Ahmed, 2016 ; Wåhlén, et al., 2017).

Toutefois, bien que non recommandé, le dosage préventif peut à présent être justifié chez les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque, tels que les résections gastriques ou intestinales, les maladies intestinales inflammatoires ou l'utilisation de la metformine pendant plus de quatre mois (Langan, et al., 2017).

Malgré le risque rare mais grave d'acidose lactique, la metformine reste un médicament bien toléré par la plupart des patients. La survenue de troubles digestifs lors de sa première prescription devra être prise en compte par le médecin et le pharmacien.

F. Place thérapeutique dans le traitement du diabète

1. Définition et types de diabète

Le diabète est une maladie métabolique chronique, connue depuis l'Antiquité (cf. Annexe 11), qui se définit par une hyperglycémie permanente, c'est-à-dire une élévation de la concentration de glucose (sucre) dans le sang. A long terme, cela entraîne de graves dommages au niveau du cœur, des vaisseaux sanguins, des yeux, des reins et des nerfs. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), il est défini médicalement par les critères suivants :

- une glycémie $> 1,26$ g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises ;
- ou la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) > 2 g/l (11,1 mmol/l) ;
- ou une glycémie (sur plasma veineux) > 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (WHO, 2006).

Classification

Sous le terme générique de « diabète » se cache en réalité deux types de diabète :

Le **diabète de type 1** (autrefois appelé « diabète juvénile » ou « diabète insulino-dépendant ») qui résulte d'une destruction auto-immune des cellules bêta des îlots de Langerhans, et conduisant habituellement à une carence absolue en insuline.

Le **diabète de type 2**, la forme la plus courante, se retrouve essentiellement chez l'adulte et est secondaire à une résistance des cellules à l'action de l'insuline. Pour contrer cette résistance, le pancréas augmente alors la sécrétion d'insuline, ce qui provoque à long terme un épuisement de celui-ci, et donc une carence finale en insuline. Cette forme est le plus souvent associée à un surpoids, à une répartition abdominale des graisses et à une forte hérédité familiale, de type polygénique.

Il existe d'autres types de diabètes plus spécifiques : secondaires à une maladie pancréatique ou endocrinienne, liés à des défauts génétiques, induits par les médicaments ou les toxiques, etc... (WHO, 2017).

En France, plus de 3,3 millions de français étaient traités pour le diabète en 2015, ce qui représente 5,0 % de la population. Le diabète de type 2 concerne 92 % des Français et débute généralement après 40 ans (InVS, 2016 ; WHO, 2017).

2. Stratégie thérapeutique de la metformine

Pour la plupart des patients, la prise en charge débute par des mesures hygiéno-diététiques pendant au moins 3 mois.

En cas d'échec de ces mesures et en l'absence de contre-indications, le traitement par la metformine est initié en 1^{ère} intention. L'absence de prise de poids, de risque d'hypoglycémies, la probable réduction des événements cardio-vasculaires, le peu de toxicité et l'important recueil de données en font un candidat de choix. De plus, il s'agit du traitement possédant le meilleur rapport coût/efficacité.

Un contrôle glycémique est mis en place à travers la mesure du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) : il est recommandé d'effectuer ce dosage tous les 3 mois (HAS, 2014). En général, le taux d'HbA1c doit être inférieur ou égal à 7 %. Il peut être abaissé à 6,5 % pour des patients ne comportant pas de facteurs de risque, ou remonté à 8 % pour des patients ayant des antécédents d'hypoglycémies sévères et des comorbidités associées.

Si l'objectif de HbA1c n'est pas atteint au bout de 3 mois, il est nécessaire d'envisager une bithérapie en 2^{ème} intention, associant la metformine à une autre molécule.

Aujourd'hui encore, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande l'utilisation des sulfamides hypoglycémisants comme traitement de 2^{ème} intention, associés à la metformine sous forme d'une bithérapie (HAS, 2013). Ces recommandations sont également validées par la Société Francophone du Diabète (SFD).

En cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine, la HAS et la SFD recommandent l'usage de ces sulfamides en 1^{ère} intention, en surveillant la prise de poids et la survenue d'hypoglycémies (HAS, 2013).

Depuis 2015, de nouvelles recommandations établies par l'ADA (*American Diabetes Association*) et par l'EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) sont apparues dans le traitement du diabète de type 2.

Concernant le traitement de 2^{ème} intention, les recommandations s'orientent à présent vers une bithérapie associant la metformine avec l'une des six molécules suivantes : un sulfamide hypoglycémiant (SU), un inhibiteur de thiazolidinedione (TZD), un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4), un inhibiteur de SGLT2 (gliflozines), un analogue du *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) ou une insuline basale (Inzucchi, et al., 2015 ; ADA-EASD, 2015)(cf. Figure 35 page suivante).

En France, les sulfamides hypoglycémiants sont généralement choisis en priorité lors de la mise en place d'une bithérapie de 2^{ème} intention avec la metformine.

Le choix du médicament repose sur les préférences des patients et de leurs profils (autres maladies ou médicaments associés), dans le but de réduire les concentrations de glucose tout en minimisant les effets secondaires, en particulier l'hypoglycémie.

Concernant les sulfamides hypoglycémiants, ils peuvent être remplacés par les glinides (répaglinide, méglitinide) chez les patients ayant des horaires de repas irréguliers ou qui développent une hypoglycémie postprandiale tardive avec ce genre de molécule (Inzucchi, et al., 2015 ; ADA-EASD, 2015).

Cependant, les inhibiteurs de thiazolidinedione à base de rosiglitazone (AVANDIA®, AVANDAMET®, AVAGLIM®) ont été retirés du marché le 23 septembre 2010 par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) qui a conclu que le rapport bénéfices/risques était défavorable en raison de l'augmentation du risque cardiovasculaire (EMA, 2010).

Par ailleurs, les gliflozines (canagliflozine, dapagliflozine et empagliflozine) ont obtenu des autorisations de mise sur le marché (AMM) aux États-Unis et en Europe depuis 2012, mais ils restent à ce jour non commercialisés en France. Ces molécules exposent notamment à un risque d'hypotension artérielle, d'infection urogénitale et d'altération de la fonction rénale (ANSM, 2015).

En cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine, aux sulfamides hypoglycémiants et/ou à une autre molécule antidiabétique, les décisions thérapeutiques sont bien-entendu différentes et adaptées au patient.

Si les objectifs glycémiques ne sont toujours pas atteints, le praticien décidera alors d'initier en 3^{ème} intention une trithérapie (cf. Figure 41).

En France, cette trithérapie associe la metformine, un sulfamide et une 3^{ème} molécule, qui pourra être soit un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4), soit un analogue du glucagon-like peptide 1 (GLP-1), soit un inhibiteur des alphaglucosidases (VIDAL, 2017) (cf. Annexe 12).

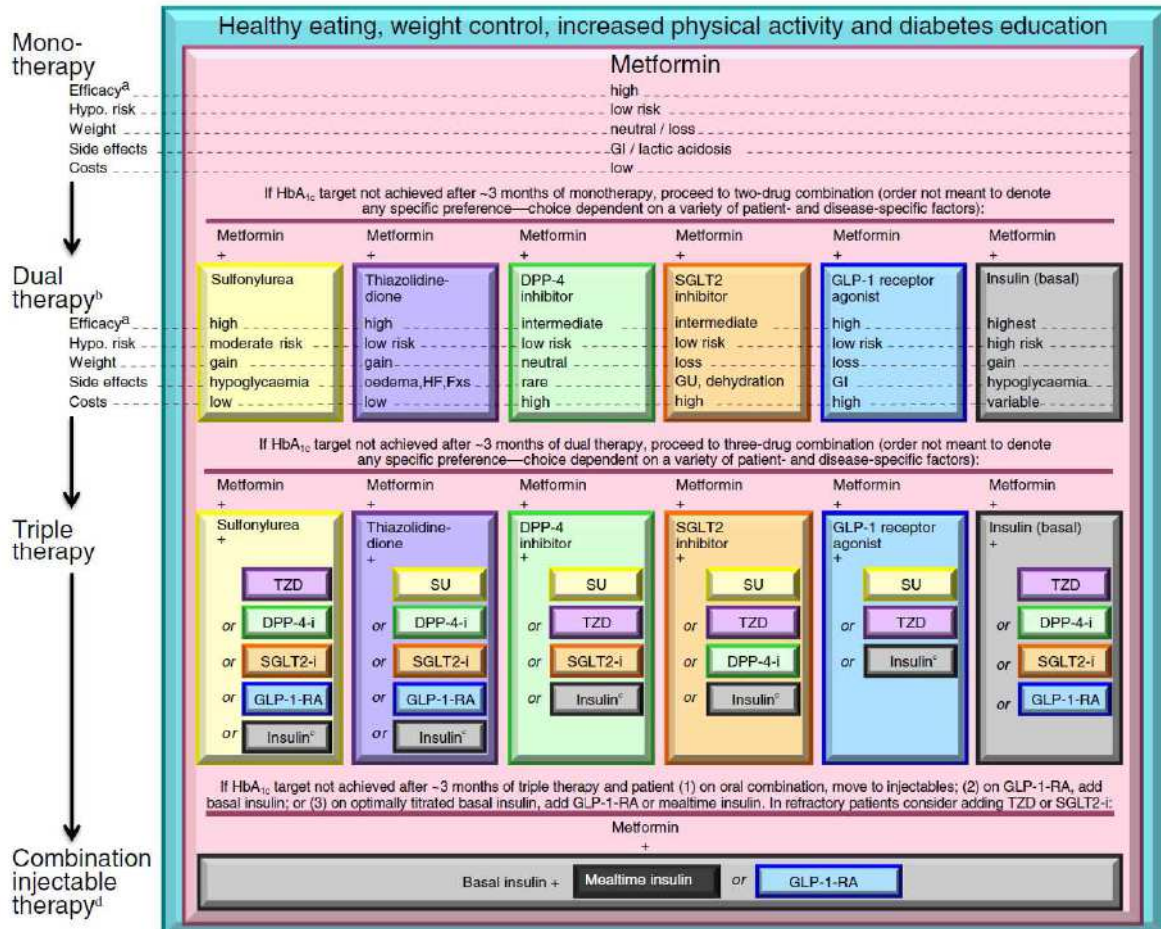


Figure 41 : Recommandations thérapeutiques pour la prise en charge du diabète de type 2.

L'ordre dans le tableau ne désigne pas de préférence spécifique, celui-ci suit l'apparition historique de chaque classe et voie d'administration. Les insulines, classe des injectables, sont représentés à l'extrême droite.

Détails dans le texte. Adaptée d'ADA-EASD, 2015.

Aujourd'hui, **la metformine est le médicament le plus prescrit pour traiter le diabète de type 2**. Par son excellente tolérance, son efficacité prouvée, son utilisation depuis plus de 60 ans et son faible coût, il apparaît évident que tout diabétique de type 2 doit être traité en 1^{ère} intention par cette molécule.

G. Perspectives et récentes recherches

Les récentes études épidémiologiques ont mis en évidence une probable action anticancéreuse de la metformine pour certains cancers. Ces hypothèses sont étudiées *in vitro*, mais aussi *in vivo* chez l'animal, pour pouvoir valider les données et comprendre les mécanismes physiologiques qui les entourent.

Pour certains cancers, la metformine semble être une molécule d'espoir de par son ou ses effets sur le développement tumoral, offrant ainsi une multitude de perspectives dans la prise en charge thérapeutique des patients.

1. Cancer du sein

Le cancer du sein est le premier cancer féminin de par sa fréquence (31,2 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancer) avec plus de 54 000 nouveaux cas/an en France en 2015. On estime qu'une femme sur neuf sera concernée au cours de sa vie. L'âge médian au diagnostic est de 63 ans et 75 % des cancers du sein se déclarent après 50 ans (INCa, 2016).

Son incidence a augmenté de manière constante ces dernières années, mais sa mortalité a diminué en parallèle (11 913 décès en 2015) : ceci s'explique à la fois par une campagne de dépistage très forte et bien organisée, et par l'amélioration de l'efficacité des traitements disponibles. Le pronostic à long terme est favorable, d'autant plus qu'il est diagnostiqué et pris en charge de plus en plus tôt : sa survie moyenne à 5 ans est estimée à près de 87 % (HAS, 2010 ; INCa, 2016).

Chez l'Homme, il existe un gène HER2/neu qui code pour une glycoprotéine transmembranaire : HER-2. Ce récepteur appartient à la famille des récepteurs de facteurs de croissance HER (*Human Epidermal growth factor Receptor*).

A l'état physiologique, ce récepteur est peu exprimé dans les cellules épithéliales, mais il existe une surexpression dans environ 20 % des cancers du sein chez la femme. Les cellules tumorales concernées possèdent un phénotype plus agressif, leur permettant d'acquérir une résistance aux traitements cytotoxiques et une plus grande capacité de dissémination métastatique (Tse, 2010).

Une étude sur des souris HER2/neu a permis d'observer que la metformine retardait le développement tumoral et augmentait de manière significative la durée de vie de l'animal (de +10 %). Et ce, pour des doses équivalentes bien inférieures aux doses habituelles prescrites chez l'homme. Les souris ont été observées sur toute leur durée de vie (sur une moyenne de 264 jours), ce qui est satisfaisant pour une étude de carcinogénèse [106 souris ; 9 mois de suivi] (Anisimov, et al., 2005).

En 2009, l'équipe d'Alimova étudia l'effet de la metformine sur différents sous-types moléculaires de cellules tumorales issues du cancer du sein. Les résultats montrèrent que cet antidiabétique possédait une activité antiproliférative sur toutes les lignées cellulaires, quel que soit l'expression d'erbB2 (gène codant pour HER2) et celle du récepteur aux œstrogènes ER (*Estrogen receptors*) [4 lignées cellulaires ; chlorhydrate de 1,1-diméthylbiguanide ; suivi sur 3 semaines] (Alimova, et al., 2009).

La metformine a induit l'arrêt du cycle cellulaire en G1 et ralenti le développement tumoral, sans induire d'apoptose. Ces effets anticancéreux s'avèrent intéressants dans la thérapie des nombreux et très variés sous-types moléculaires du cancer du sein.

Le tamoxifène, chimiothérapie du cancer du sein, peut être confronté à l'apparition de résistance pour les cellules tumorales ayant une surexpression de « l'*epidermal growth factor receptor* » (EGFR). De plus, les hétérodimères HER2/HER3 sont capables d'activer une importante cascade de signalisation cellulaire, permettant d'activer diverses réponses biologiques, comme la prolifération et la croissance des cellules.

Une étude a étudié l'effet anticancéreux de la metformine par régulation négative de HER2 et HER3, entraînant l'inhibition de cette voie de signalisation. Les conclusions ont confirmé que la metformine inhibe l'axe de signalisation HER2/HER3/AKT. Cette voie est habituellement activée par HRG- β 1 (*Heregulin β 1*) dans les cellules tumorales HER2-positif et par surexpression de HER3 dans les lignées SK-BR-3. Enfin, même en cas de régulation positive de l'HER3 induite par le lapatinib, la metformine garde un effet inhibiteur significatif dans les cellules TR MCF-7 (transfectées par siRNA HER3).

Ces résultats montrent que la metformine pourrait être utilisée pour surmonter la résistance au tamoxifène en inhibant l'expression et la signalisation de la tyrosine kinase réceptrice HER2 et HER3 (Kim, et al., 2016).

Plus récemment, un vaste essai de phase III, nommé ALTTO, fût mis en place pour tester deux molécules au sein d'une population de patients atteints de cancer du sein HER2-positif. Des groupes de patients furent suivis durant une année de traitement par trastuzumab seul, lapatinib seul, en utilisation séquencée ou en combinaison.

En se basant sur des études antérieures qui suggèrent une association entre metformine et cancer du sein, les patients atteints de diabète à l'entrée de l'étude (avec ou sans traitement à la metformine) ont été évalué. Le but étant d'établir un lien entre l'évolution de la tumeur primaire, dont les cellules sont porteuses du facteur de croissance épidermique humaine HER2, et un éventuel effet bénéfique de la metformine.

Alors que le traitement par l'insuline a été associé à un effet néfaste, les résultats ont montré que la metformine a eu un effet salutaire chez les patients à la fois diabétiques et présentant un cancer du sein positif à HER2.

La metformine, dans le cadre d'un traitement antidiabétique, peut donc améliorer le pronostic vital du patient présentant un cancer du sein HER2-positif [8381 patients ; suivi sur 1 an] (Sonnenblick, et al., 2017).

2. Cancer des ovaires

Septième cause de cancer chez la femme (4 430 nouveaux cas/an en 2008), il est responsable de plus de 3 000 décès par an, ce qui en fait la quatrième cause de décès. L'âge médian lors du diagnostic est de 65 ans, et en raison d'un diagnostic souvent tardif, son pronostic reste sombre. La survie à 5 ans, tous stades confondus, était d'environ 45 % en 2008 (INCa, 2008).

Le facteur de risque le plus important de ce cancer est d'origine génétique, souvent lié à une mutation des gènes BRCA 1 ou 2, qui survient avant 60 ans. Le pronostic est toutefois meilleur, car ce facteur augmente la chimio-sensibilité. La nulliparité, les règles précoces, la ménopause tardive et l'âge augmentent le risque de survenu, tandis que la contraception orale, la grossesse, l'allaitement et la ligature des trompes le diminue (HAS, 2010).

Cependant, on suppose que la présence de cellules souches cancéreuses (CSC) serait à l'origine de ce cancer, ce qui représente un inconvénient majeur car ces dernières sont latentes (elles se divisent peu) et sont l'une des principales causes de chimiorésistance.

L'aldéhyde-déshydrogénase (ALDH) est une enzyme des CSC et dont la forte activité leurs procure une chimiorésistance : on parle de cellule souches ALDH(+).

En 2012, une équipe de chercheurs remarque que associée au cisplatine, un anticancéreux utilisé contre le cancer de l'ovaire, la metformine permettait d'augmenter la capacité de cette molécule à restreindre le développement tumoral de ces cellules. En outre, la metformine réduirait leur croissance en inhibant à la fois leur prolifération et leur angiogenèse [32 souris ; 11 semaines de suivi] (Shank, et al., 2012). Ces résultats ont été par ailleurs confirmés en 2015, et il a été établi que c'était avec de faibles doses de metformine que la potentialisation de la cisplatine était la meilleure [24 souris ; 9 semaines de suivi] (Zhang, et al., 2015).

Une autre étude a mis en évidence une capacité chimiopréventive et anticancéreuse de la metformine, avec réduction de l'incidence et augmentation du taux de survie globale. Il semblerait que cet antidiabétique induise un stress métabolique dans le microenvironnement des cellules souches, provoquant alors une « reprogrammation métabolique » de ces cellules cancéreuses. On aurait alors des altérations génétiques pendant la cancérogenèse et la progression du cancer s'en trouverait affectée (Kim, et al., 2014).

Enfin, une étude plus récente montra que la réduction du poids de la tumeur par la metformine était plus importante chez des souris normoglycémiques que chez des souris hyperglycémiques [2 types cellulaires suivis sur 2 semaines ; 64 souris suivies sur 12 semaines ; chlorhydrate de 1,1-diméthylbiguanide] (Litchfiel, et al., 2015). Ces résultats indiquent que surviendraient d'abord les effets antidiabétiques de la metformine, au détriment des effets anticancéreux.

Dans le cas où la metformine serait associée aux actuels traitements de ce cancer, cette étude laisse supposer que les patientes diabétiques traitées auraient une perte de chance comparées à celles qui ne le sont pas.

3. Cancer colorectal

Le cancer colorectal est le 3^{ème} cancer le plus fréquent en France (plus de 43 000 nouveaux cas/an en 2015) représentant 11,2 % de l'incidence des cancers. Plus de 17 000 décès enregistrés, soit 11,9 % des décès par cancer en 2015 (INCa, 2016). Avec un dépistage bien organisé, c'est un cancer de bon pronostic quand il est décelé rapidement. Toutefois, sa survie à 5 ans reste faible en cas de cancer en phase métastatique (HAS, 2012).

En 2008 et 2010, des études évaluèrent l'effet de la metformine sur la croissance de polypes intestinaux chez la souris.

Une première étude utilisa une lignée de souris possédant une mutation $Apc^{Min/+}$ sur le gène suppresseur de tumeur *Apc* (*anaphase promoting complex*) conférant ainsi une capacité accrue à développer de multiples adénomes. Les résultats montrèrent qu'à défaut de pouvoir en réduire le nombre, la metformine diminuait au moins la taille de ces polypes. Cependant, des limites expérimentales ont été mises en évidence, notamment une observation trop courte des souris (10 semaines) et un biais dans le choix du modèle génétique, où les cellules $Apc^{Min/+}$ se développent majoritairement dans l'intestin grêle plutôt que dans le colon [32 souris ; 10 semaines de suivi ; chlorhydrate de 1,1-diméthylbiguanide] (Tomimoto, et al., 2008).

Une deuxième étude étudia l'effet de la metformine sur les foyers ectopiques, servant de marqueurs pour les premiers stades du cancer colorectal, avant et après l'injection d'azoxymethane (AOM). L'AOM est utilisé ici comme inducteur de polypes. Il a été observé que les souris sous metformine avant l'injection ont eu un net ralentissement de la croissance des polypes (versus le groupe témoin), et que même après l'injection, l'antidiabétique agissait également sur la réduction de polypes déjà formés [60 souris ; 39 semaines de suivi ; chlorhydrate de 1,1-diméthylbiguanide] (Hosono, et al., 2010). Contrairement à l'étude de 2008, les polypes ont ici été réduits en taille et en nombre (renforçant le choix biaisé du modèle $Apc^{Min/+}$).

Ces deux premières études montrèrent que la metformine possède un réel impact sur le cancer colorectal chez l'animal, et pourrait même avoir une action préventive dès les premiers stades de cancer (Hosono, et al., 2010).

Plus récemment, des équipes de chercheurs étudièrent l'effet de la metformine sur les populations de patients diabétiques et atteints de cancer colorectal. Une analyse des bases de données EMBASE et MEDLINE en août 2013, portant sur six études de cohorte incluant 2 461 patients, montra que le traitement par la metformine permettait de diminuer, de manière générale, le risque de décès de 44 %, et de réduire le risque de décès spécifique au cancer colorectal de 34 %. Les patients diabétiques sous metformine et atteints du cancer semblent avoir une survie globale améliorée.

Ces conclusions restent toutefois soumises à de possibles biais induits pas des données rétrospectives [2461 patients ; études de 2011 à 2013] (Mei, et al., 2014).

En 2017, une étude démontra que la metformine possédait des capacités d'inhibition de la prolifération et la migration cellulaire, ainsi que de diminution de la capacité clonale de cellules souches cancéreuses 5-Fu-résistantes. Le 5-Fluorouracile (5-Fu) est un médicament anticancéreux de la classe des antimétabolites (antipyrimidine) et possédant une action antinéoplasique cytostatique. Les résultats montrèrent que l'antidiabétique a été capable de provoquer l'interruption du cycle cellulaire des cellules souches, et l'association thérapeutique 5-Fu + metformine aurait un effet synergique sur le taux de prolifération cellulaire, via l'activation de la voie AMPK et de la voie NF- κ B (mécanismes bien connus de la metformine).

La metformine agit ici non seulement comme un chimio-sensibilisateur, mais aussi comme un effecteur synergique du 5-Fu sur les cellules souches résistantes à cet anticancéreux (Kim, et al., 2017).

Enfin, une dernière étude confirma que la thérapie par la metformine est associée à un pronostic significativement meilleur chez les patients atteints de cancer colorectal (taux de survie sur 5 ans amélioré de 29 % contre 15%, $P = 0,023$ et années de survie globale à 3,4 ans contre 1,8 ans, $P < 0,001$), avec moins de récurrences (4 % contre 19 %, $P = 0,002$) et de métastases (23 % contre 46 %, $P = 0,001$) [382 patients] (Henderson, et al., 2017).

Par ailleurs, une équipe de chercheurs a mis en évidence une discrimination sexuelle dans l'effet de la metformine sur la mortalité spécifique du cancer colorectal chez les patients diabétiques. Il a été révélé que les patients cancéreux de sexe féminin sous metformine présentaient un taux de mortalité spécifique nettement inférieur à celui des patients de sexe masculin [413 patients dont 135 femmes ; période du 01/01/2000 au 31/12/2010] (Park, et al., 2017).

4. Cancer hépatocellulaire

Dans la majorité des cas, c'est dans un contexte d'hépatopathie que le carcinome hépatocellulaire se développe chez l'Homme, bien qu'il touche également une grande partie de patients cirrhotiques. Il est rarement retrouvé lors d'hépatopathie chronique non cirrhotique et survient de manière exceptionnelle sur un foie sain.

L'incidence est estimée à environ 7500 nouveaux cas/an en France. Longtemps asymptomatique, son diagnostic est tardif et sa survie à 5 ans inférieure à 10 % (HAS, 2010).

Une étude menée sur des souris, traitées à faibles et fortes doses de metformine, montra un effet dose-dépendant sur l'inhibition de la croissance tumorale (47 % pour une dose de 125 mg/kg/jour et 85 % pour une dose de 250 mg/kg/jour de metformine). La forte dose utilisée ici ne dépasse pas la dose quotidienne maximale autorisée chez l'Homme, ce qui représente un sérieux avantage [5 lignées cellulaires ; 36 souris suivies sur 31 jours] (Qu, et al., 2012).

Un des points forts de cette étude est que la xéno greffe (greffe issue d'un donneur dont l'espèce biologique est différente de celle du receveur) fut implantée de manière orthotopique, c'est-à-dire au niveau du foie des rongeurs, son emplacement théorique. Ceci afin de mimer au mieux les caractéristiques morphologiques, micro-environnementales et structurelles de la tumeur.

Actuellement, il n'existe que peu de traitements efficaces pour le carcinome hépatocellulaire, et la recherche d'une potentielle action de la metformine représente un enjeu majeur sur la prévention et le traitement curatif de ce cancer.

5. Cancer du poumon

En France, le cancer broncho-pulmonaire est, avec près de 45 000 nouveaux cas/an en 2015, le 4^{ème} cancer le plus fréquent. Les hommes sont touchés à hauteur de 70 %, et il représente 12 % des décès lié au cancer (environ 30 000 décès en 2015), faisant de lui la 1^{ère} cause de mortalité par cancer en France.

Le tabac, actif ou passif, reste le premier facteur de risque évitable pour tout cancer, et environ 47 000 décès par cancer sont attribuables à celui-ci en France (soit 30 % de l'ensemble des décès par cancer). Chez un fumeur, le risque de survenue de cancer broncho-pulmonaire est multiplié par 10 à 15 fois (HAS, 2013 ; INCa, 2016).

En 2006, une équipe a mis en évidence une relation entre obésité et croissance cancéreuse, à partir d'une lignée de souris nourries via une alimentation hypercalorique : une telle alimentation augmenterait de 30 % le développement tumoral après injection de cellules cancéreuses [36 souris ; 20 semaines de suivi] (Yakar, et al., 2006).

En se basant sur cette étude, une équipe de chercheurs s'intéressa à la lignée de rongeurs utilisée (souris C57BL/6J) pour évaluer l'activité antinéoplasique de la metformine dans le cancer du poumon (Algire, et al., 2008). Ils utilisèrent pour cela des cellules expérimentales du cancer de Lewis LLC1, particulièrement agressives chez des souris souffrant à la fois d'obésité et d'hyperglycémie. L'alimentation hypercalorique permet, une nouvelle fois ici, de reproduire les conditions physiologiques souvent rencontrées chez les patients diabétiques de type 2, à savoir le surpoids et l'insulino-résistance.

Les résultats montrèrent que l'administration de la metformine chez les souris ayant une alimentation normale (non obèses) n'induisait aucun effet significatif. Alors que sous une alimentation hypercalorique, la molécule permettait de ralentir la croissance tumorale et de diminuer le volume des tumeurs pulmonaires [48 souris ; 94 jours de suivi] (Algire, et al., 2008).

Une autre étude, plus récente, explora l'action potentielle de la metformine sur des souris exposées au 4-(méthynitrosamino)-1-(3-pyridyl)-butanone (NNK), un agent carcinogène présent dans le tabac. Cette substance induit une mutation du proto-oncogène K-ras, responsable de 10 à 30 % des adénocarcinomes du poumon.

Les conclusions observées indiquaient que l'administration de metformine n'avait aucune influence sur l'incidence du cancer. Toutefois, elle permettait une nette diminution de la multiplicité et de la masse tumorale, de manière dose-dépendante, à raison de 28 % et 32 % pour des doses *per os* respectives de 1 mg/mL/jour et 5 mg/mL/jour, atteignant même 66 % en cas d'administration intrapéritonéale [60 souris ; 13 semaines de suivi] (Memmott, et al., 2010).

Il faut noter toutefois que ces souris n'ont été suivies que pendant 13 semaines ce qui, pour une durée de vie moyenne de 2 ans, impose la prudence dans la considération de ces données. Malgré cette limite et bien que l'administration de la metformine chez l'homme ne se fasse que par voie orale, cette étude montre un réel effet sur le cancer pulmonaire dans ce modèle animal.

Face aux nombreuses études parfois contradictoires depuis 2010, une analyse rétrospective a été faite en 2017 sur des données provenant de 10 études, et a permis d'affirmer qu'un traitement à la metformine améliorait significativement la survie globale et la survie sans progression des patients diabétiques atteints de cancer broncho-pulmonaire [4052 patients ; période 2000-2014] (Cao, et al., 2017).

L'amélioration de la survie globale a été confirmée également par une étude prospective chez des patients diabétiques suivis pour ce cancer [382 patients] (Henderson, et al., 2017).

Toutefois une très récente étude prospective de phase II sur le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) continue d'alimenter le débat, en concluant que l'ajout de metformine à la chimiothérapie était sécuritaire sur un stade avancé, mais n'améliorait pas de manière significative les résultats cliniques par rapport aux témoins historiques de phase III.

Ces résultats sont toutefois limités par la petite taille de l'échantillon et des essais plus importants restent nécessaires [14 patients ; 5 mois de suivi] (Parikh, et al., 2017).

6. Cancer du pancréas

Bien que son incidence soit faible par rapport à certains cancers, le cancer du pancréas reste toutefois le plus redoutable (7800 nouveaux cas/an en France). Il s'exprime principalement sous la forme de cancer du pancréas exocrine ou adénocarcinome canalaire pancréatique (90 % des formes de ce cancer).

Tous stades confondus, sa survie à 5 ans est de 5 %, ramenée à 20 % pour les patients ayant pu bénéficier d'une chirurgie suivie d'une chimiothérapie. Un problème majeur reste l'expression tardive des symptômes, retardant ainsi le diagnostic : seuls 20 % des patients sont diagnostiqués à un stade où la tumeur est retirable par résection (HAS, 2010).

Une première étude établit une relation entre une alimentation hypercalorique et le cancer du pancréas chez des hamsters : l'addition de metformine a permis de diminuer l'incidence des lésions hyperplasiques et pré-néoplasiques au niveau du pancréas [30 hamsters ; 16 semaines de suivi] (Schneider, et al., 2001).

L'alimentation hypercalorique est ici en lien direct avec un facteur de risque bien connu chez de nombreux patients diabétiques : le surpoids ou l'obésité.

Les résultats de cette étude attribuent donc un effet bénéfique de la metformine sur le cancer pancréatique dans une population présentant ce facteur de risque.

Dans une deuxième étude, l'équipe de Kisfalvi s'est intéressée à la metformine, après avoir établi une relation entre l'insuline et des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) des cellules pancréatiques cancéreuses humaines [5 lignées cellulaires] (Kisfalvi, et al., 2007).

Les RCPG et leurs agonistes apparentés sont aujourd'hui de plus en plus impliqués comme facteurs de croissance autocrine/paracrine pour de multiples tumeurs solides, y compris le cancer du poumon à petites cellules, le colon, la prostate, le sein et le pancréas (Dorsam, et al., 2007).

Ici, l'insuline potentialise la signalisation des divers RCPG, exprimés à la surface des cellules tumorales, à travers une voie dépendante de la rapamycine mTOR. Or, cette dernière est régulée de manière négative par l'AMPK, enzyme sur laquelle agit la metformine.

Les résultats ont ainsi montré que par ce processus, la metformine réduirait la croissance de cellules tumorales pancréatiques humaines, après xéno greffe sur souris nude (Nu/Nu – souris possédant un système immunitaire déficient). Ces effets se sont confirmés sur les deux lignées de cellules pancréatiques utilisées (PANC-1 et MIAPaCa-2) [4 lignées cellulaires ; 40 souris ; chlorhydrate de 1,1-diméthylbiguanide] (Kisfalvi, et al., 2009).

A travers ces deux études, l'administration de metformine semble s'orienter vers un effet protecteur sur le développement de cancer pancréatique *in vivo* chez l'animal.

7. Cancer cutané : mélanome

En 2010, une équipe américaine découvre un potentiel effet de la metformine sur des cellules cancéreuses de mélanome (Woodard, et al., 2010). A partir de cette étude, de nombreuses recherches ont été effectuées et selon une équipe française, il semblerait que cette molécule ait des propriétés de réduction tumorale, en induisant apoptose et autophagie, et en inhibant l'angiogenèse (Cerezo, et al., 2015).

Ses effets et ses mécanismes connus à ce jour seront abordés plus en détails dans la partie suivante...

IV. La metformine contre le mélanome

Suite aux nombreux effets anticancéreux (antiprolifératifs, arrêt du cycle cellulaire, induction de l'apoptose et de l'autophagie) observés sur une grande variété de cancers, les chercheurs ne tardèrent pas à étudier la metformine sur des cellules tumorales du mélanome, afin de rechercher des propriétés similaires pour peut-être potentialiser les effets des traitements déjà existants.

A. Signalisation et devenir cellulaire

1. Les voies de signalisation

La signalisation cellulaire correspond, en Biologie, à l'ensemble des mécanismes de communication au niveau cellulaire. Il s'agit d'un système complexe, qui régit les processus fondamentaux des cellules et coordonne leurs activités.

De manière générale, elle met en jeu deux acteurs principaux : les ligands, molécules transportant l'information, et les récepteurs, recevant et interprétant l'information. Cette interprétation donne lieu à un signal intracellulaire (appelé « transduction du signal »), qui permet par la suite la régulation du métabolisme ou la transcription de gènes (cf. Annexe 13).

a. Insuline et IGF-1

L'insuline et le facteur de croissance à l'insuline (IGF-1) sont deux régulateurs principaux du métabolisme et de la croissance cellulaire.

L'insuline est une hormone peptidique à 2 chaînes d'acides aminés (chaîne A de 21 acides aminés et chaîne B de 30 acides aminés), sécrétée exclusivement par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas lorsqu'il y a augmentation de la glycémie.

Cette molécule induit un effet hypoglycémiant en favorisant l'entrée du glucose dans les cellules et en diminuant les taux des messagers secondaires dans de nombreux tissus (AMPc et calcium Ca^{2+}). Il y a alors inhibition de la glycolyse, de la gluconéogenèse, de la lipolyse et une activation de la glycogénogénèse et de la lipogénèse (Derewenda, et al., 1989).

L'IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*), ou encore appelée « somatomédine C », est une hormone de croissance sécrétée par le foie suite à la stimulation de ce dernier par la GH (*growth hormone*). Elle intervient dans la stimulation de la croissance des os longs, par action sur les chondrocytes du cartilage de conjugaison (Netchine, et al., 2011).

Certains cancers peuvent également sécréter cette hormone dans le cadre de leur prolifération.

Sont associés à ces hormones des récepteurs, qui sont chez l'homme le récepteur de l'insuline (IR) et le récepteur 1 du facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF-1R). Le récepteur à l'IGF-1 possède une structure similaire à celui de l'insuline, avec près de 50 % d'homologie. Ces deux récepteurs contrôlent la transduction cellulaire à l'insuline, et sont présents à la fois dans les cellules saines et tumorales (Capeau, 2003 ; Frasca, et al., 2008).

Le récepteur à l'insuline (IR) est une glycoprotéine constituée de quatre peptides glycosylés, divisés en 2 paires de sous-unités. Les 2 sous-unités α extracellulaires permettent la reconnaissance et la fixation de l'insuline, tandis que les 2 sous-unités β transmembranaires portent l'activité enzymatique du récepteur. La fixation de l'insuline induit un changement conformationnel qui rapproche les sous-unités β et provoque une autophosphorylation à travers l'activité tyrosine kinase intrinsèque du récepteur (Ramalingam, et al., 2014). S'en suivra une phosphorylation sur les résidus tyrosines des protéines cibles, entraînant des phosphorylations en cascade. Il y a ainsi transduction du signal « insuline » au sein de la cellule, conduisant aux effets biologiques de l'hormone.

Des études ont souligné que l'insuline, en tant qu'hormone favorisant la croissance, pourrait posséder des effets mitogènes, en augmentant notamment la prolifération des cellules cancéreuses et en stimulant la croissance de certaines tumeurs (Algire, et al., 2008 ; 2011 ; Novosyadlyy, et al., 2010).

Lors d'hyperinsulinisme, comme dans le diabète de type 2, l'insuline pourrait donc favoriser la croissance tumorale de façon directe ou indirecte, via par exemple les IGF ou les hormones sexuelles (Yee, 2006). Dans ces conditions, il serait possible d'avoir une fixation de l'insuline sur les récepteurs de l'IGF-1, qui une fois activés, favoriseraient la croissance tissulaire. Cependant, la liaison de l'insuline à l'IGF-1R ou celle de l'IGF-1 à l'IR se font avec une affinité 100 à 1000 fois plus faible que leur ligand respectif (Capeau, 2003).

De plus, l'hyperinsulinisme augmente la production hépatique d'IGF-1 via une élévation de l'expression des récepteurs au facteur de croissance (GHR). Des taux accrus d'IGF-1 circulant majoreraient le risque de cancer et seraient à l'origine d'une résistance thérapeutique en inhibant l'apoptose induite par la chimiothérapie. Ce processus serait dépendant de la phosphorylation de la protéine kinase AKT (voie PI3K/AKT/mTOR) qui activerait la protéine mTOR et stimulerait la prolifération cellulaire.

b. Voie de signalisation LKB1-AMPK

Le développement des cellules cancéreuses met en jeu de nombreux processus anaboliques, comme par exemple la synthèse des lipides, des protéines et de l'ADN (Kuhajda, 2000 ; Pandolfi, 2004). Tous ces métabolismes nécessitent une importante quantité d'énergie et sont, en majeure partie, contrôlés par la voie LKB1-AMPK qui est le principal régulateur de l'état énergétique cellulaire.

LKB1 (*Liver kinase B1*) est une sérine/thréonine kinase hépatique et AMPK (*AMP-activated protein kinase*) une enzyme vue précédemment dans le mécanisme d'action de la metformine, et intervenant dans le métabolisme énergétique.

En effet, on peut différencier trois effets principaux de l'AMPK sur le métabolisme et la croissance cellulaire :

Premièrement, lorsqu'elle est activée, l'AMPK réduit la synthèse du cholestérol et des acides gras. Elle inhibe la lipogénèse, en phosphorylant directement les principales enzymes (ACC et HMGCoA-réductase), ou par régulation transcriptionnelle sur différents gènes (gène FASN pour l'acide gras synthase, et facteur SREBP-1 pour la protéine-1 de liaison à l'élément de régulation des stérols) (Agarwal, et al., 1985 ; Kudo, et al., 1996).

Deuxièmement, l'AMPK interagit avec la voie mTOR et module ainsi la croissance cellulaire (Kimura, et al., 2003 ; Shackelford, et al., 2009 ; Woodard, et al., 2010).

En effet, dans des conditions énergétiques faibles, l'AMPK se trouve activée et en retour, inactive mTOR de deux façons :

- Indirectement, par phosphorylation sur le TSC2 (*tumor suppressor Tuberos Sclerosis Complex 2*) qui provoque ainsi l'inhibition de Rheb (*Ras homolog enriched in brain*). Cette dernière est une enzyme qui régule la capacité catalytique de mTOR (Avruch, et al., 2009 ; Kim, et al., 2011).
- Directement, par phosphorylation au niveau de RPTOR, une protéine de régulation associée à mTOR (Gwinn, et al., 2008 ; Kim, et al., 2011) (cf. Figure 37). En plus de participer à l'expression de mTOR, la protéine RPTOR contribue également au maintien de l'intégrité et du volume cellulaire via action sur une protéine en aval de la cascade de signalisation cellulaire : S6K1 (Kim, et al., 2002).

En revanche, en présence de facteurs de croissance ou dans des conditions d'énergie suffisante, l'AMPK est inactive et il y a absence de stimulation du TSC2 : le complexe mTOR/Raptor est alors actif et peut phosphoryler ses substrats (Avruch, et al., 2009 ; Kim, et al., 2011).

Troisièmement, l'AMPK agit également sur le déroulement du cycle cellulaire à travers la protéine p53 (ou *Tumor Protein 53*), qui régule certaines fonctions cellulaires importantes comme la mitose ou l'apoptose.

En réponse à de faibles concentrations de glucose, l'AMPK active la protéine p53 et inhibe la progression du cycle cellulaire lors de la phase G1. L'activation de p53 induit une augmentation de la transcription du gène de l'inhibiteur de la kinase cycline-dépendante 1A (CDKN1A) codant pour la protéine de même nom : l'inhibiteur de kinase cycline-dépendante p21 (Jones, et al., 2005 ; Broudc, et al., 2007).

De plus, cette carence en glucose peut provoquer un important stress métabolique qui favorise l'induction de la transcription et la phosphorylation de la protéine p53, conduisant à l'apoptose.

Le choix entre arrêt du cycle cellulaire, dépendant de p53, et mort cellulaire apoptotique stress-dépendante, repose sur des mécanismes moléculaires encore inconnus.

Enfin, la voie LKB1-AMPK régule un autre inhibiteur du cycle cellulaire, qui est l'inhibiteur de la kinase dépendante de la cycline 1B (CDKN1B) codant pour l'inhibiteur de kinase cycline-dépendante p27^{Kip1} entraînant également la cellule vers l'apoptose ou l'autophagie (Liang, et al., 2007 ; Bochis, et al., 2015).

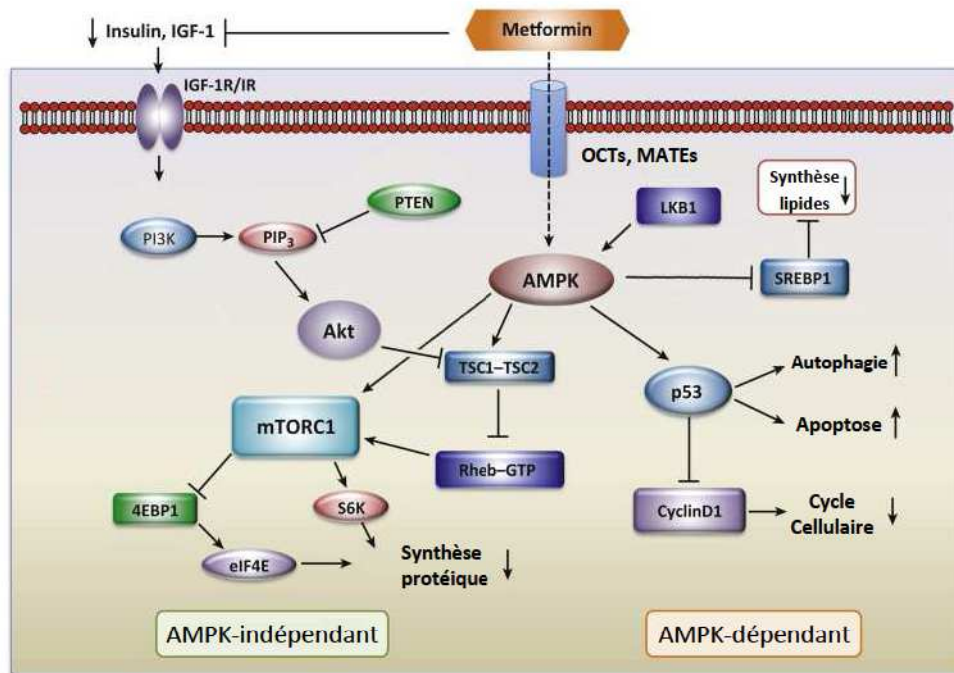


Figure 42 : Voies LKB1-AMPK et cibles cellulaires
Détails dans le texte. Adaptée de Quinn, et al., 2013.

Les nombreux rôles de l'AMPK montrent à la fois la complexité de compréhension de cette voie de signalisation, mais aussi les nombreux acteurs pouvant être altérés ou inhibés au sein d'une cellule cancéreuse. La voie de mTOR, en aval de celle de LKB1-AMPK, peut ainsi s'en trouver dérégulée (Pópulo, et al., 2012). De plus, le gène de la protéine p53 peut se trouver endommagé lors de certaines pathologies tumorales, codant alors pour une protéine p53 mutante (Muller, et al., 2014).

Concernant le gène CDKN1A, une mutation génétique de celui-ci interférera sur la synthèse d'ARNm menant à l'élaboration de la protéine p21. Il y aura alors absence de régulation négative du cycle cellulaire, et la cellule tumorale pourra sans cesse se diviser.

A l'inverse de p21, l'expression diminuée de CDKN1B (p27Kip1) dans les cellules cancéreuses sera due à l'augmentation de la dégradation protéique et non à une mutation génétique (Timmerbeul, et al., 2006 ; He, et al., 2012 ; Bochis, et al., 2015).

Le métabolisme cellulaire reposant en grande partie sur l'activation ou non de l'AMPK, il semble évident qu'une molécule pouvant stimuler cette enzyme, comme par exemple la metformine, pourrait s'avérer utile dans la prévention et le traitement de cancer (Shackelford, et al., 2009).

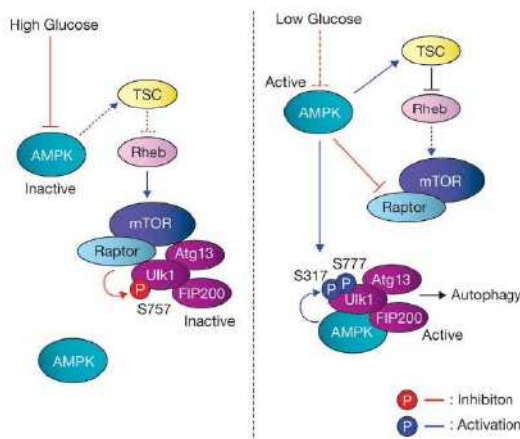


Figure 43 : Régulation d'Ulk1 par AMPK et mTORC1 en réponse à des signaux de glucose.

Détails dans le texte. Adaptée de Kim, et al., 2011.

A gauche: lorsque la concentration de glucose est suffisante, l'AMPK est inactive et mTORC1 est actif. Le mTORC1 actif phosphoryle Ulk1 sur la serine Ser757 pour empêcher l'interaction avec Ulk1 et l'activation par l'AMPK.

A droite: lorsque le niveau d'énergie cellulaire est limité, l'AMPK est activée et mTORC1 est inhibé par cette-dernière par phosphorylation de TSC2 et Raptor.

La phosphorylation de Ser757 est diminuée et Ulk1 peut ainsi interagir avec l'AMPK et subir une double phosphorylation par celle-ci sur Ser317 et Ser777. L'Ulk1 ainsi phosphorylée peut ensuite initier l'autophagie.

c. Voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR

Cette voie de signalisation est impliquée dans de nombreux processus cellulaires, comme par exemple la lipogenèse, la biogenèse des ribosomes et la synthèse de protéines et de nucléotides.

Elle se compose de trois acteurs principaux qui sont les protéines PI3K (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase), la sérine/thréonine kinase AKT et l'enzyme mTOR (*mechanistic target of rapamycin kinase*).

mTOR est une enzyme intracellulaire, à activité sérine-thréonine kinase, découvert en 1994 (Brown, et al., 1994). Elle est présente sous la forme de deux complexes multiprotéiniques biochimiquement et fonctionnellement distincts : mTORC1 et mTORC2.

- mTORC1 se compose de mTOR, d'une protéine régulatrice RPTOR (*Regulatory-associated Protein of mTOR*, connue également sous le nom de Raptor), de DEPTOR (*DEP domain-containing mTOR-interacting protein*), d'une sous-unité mLST8 (*mammalian lethal with SEC13 protein 8*, appelée aussi GβL pour *G protein beta subunit-like*) et de AKT1S1 (*AKT1 substrate 1*, ou encore PRAS40 pour *proline-rich Akt substrate of 40 kDa*)

Ce complexe est sensible aux conditions nutritives et énergétiques, et est inhibé par la rapamycine (une molécule immunosuppressive connue sous le nom de sirolimus RAPAMUNE®)

- mTORC2 est constitué de mTOR, de RICTOR (*Rapamycin-insensitive companion of mTOR*), de mLST8, de DEPTOR, de mSIN1 (*mammalian stress-activated protein kinase-interacting protein 1*) et de PRR5 (*proline-rich repeat protein-5* également connue sous le nom PROTOR)

Ce complexe est insensible à la rapamycine et intervient dans la régulation de la dynamique du cytosquelette d'actine (structure et mouvement cellulaire) (Cerezo, et al., 2013 ; NCBI, 2017).

De nombreux ligands peuvent activer cette voie (facteurs de croissance, cytokines) et ces derniers se fixent à des récepteurs membranaires de type tyrosine-kinase, comme le récepteur de l'insuline IR-1.

Lors de leur fixation, on observe une activation du domaine tyrosine-kinase du récepteur (par exemple le domaine IRS-1 pour *insulin receptor substrate 1*) qui active à son tour la kinase PI3K via sa sous-unité régulatrice p85.

Cette kinase va former un composé lipidique membranaire : le phosphatidyl-inositol-3,4,5-triphosphate (PIP3). Ce produit est issu de la phosphorylation du PIP2 (phosphatidyl-inositol-4,5-biphosphate).

Une fois formé, le PIP3 va recruter la sérine/thréonine kinase AKT à proximité de la membrane plasmique.

L'AKT pourra alors activer de manière indirecte mTOR en inhibant par phosphorylation TSC2 (*tumor suppressor Tuberos Sclerosis Complex 2*), qui inhibe à son tour la protéine Rheb.

En présence d'éléments nutritifs ou de facteurs de croissance, la protéine Raptor du complexe mTORC1 recrute en aval des substrats tels que 4E-BP1 (*four eukaryotic-binding protein 1*) et S6K (*70 kDa ribosomal S6 protein kinase*) pour stimuler la croissance cellulaire et la prolifération.

D'une part, l'activation de S6K par mTORC1 stimule la synthèse de protéines et de nucléotides, ainsi que la ribogenèse. Cette dernière correspond à la capacité qu'ont les ribosomes à traduire des protéines ribosomales (Cerezo, et al., 2013).

D'autre part, S6K régule l'activité de mTOR par rétrocontrôle négatif sur IRS-1. Elle phosphoryle IRS-1, ce qui empêche son interaction avec PI3K. Par la même action, AKT n'inhibera plus TSC2 ni Rheb : TSC2 pourra reprendre alors son rôle d'inhibiteur auprès de mTOR, et inhiber ainsi la croissance et la prolifération cellulaire (Ueno, et al., 2005 ; Destefano, et al., 2013).

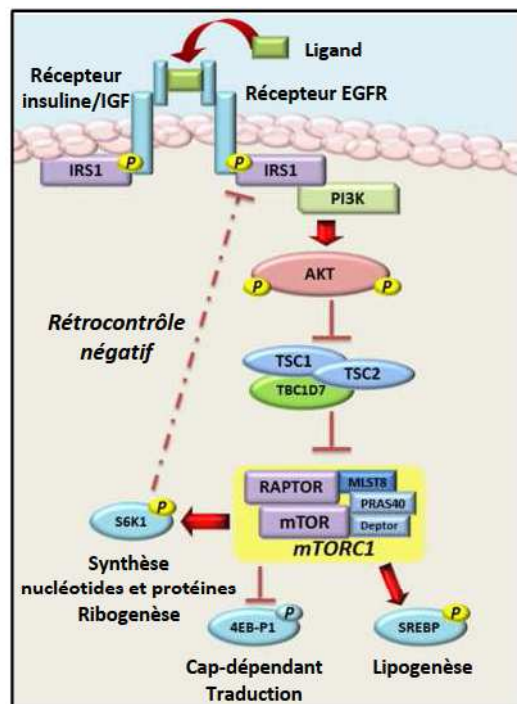


Figure 44 : Voie mTOR et rétrocontrôle négatif S6K1
Détails dans le texte. Adaptée de Malley, et al., 2015.

Cette activation a un effet anabolique (synthèse de composés) sur la croissance cellulaire, mais contrairement à la phosphorylation de 4E-BP1, elle n'induit pas de transformation cellulaire.

La protéine 4E-BP1, elle, séquestre dans le cytoplasme le facteur d'initiation de la traduction eIF4E (*eukaryotic translation initiation factor 4E*). La phosphorylation de 4E-BP1 par mTORC1 libère ce facteur, qui peut alors se relocaliser jusqu'à sa cible dans le noyau. eIF4E va permettre de stimuler la prolifération, l'angiogenèse, la virulence cellulaire et l'inhibition de l'apoptose (Guertin, et al., 2007 ; Dowling, et al., 2007 ; 2011 ; Cerezo, et al., 2013).

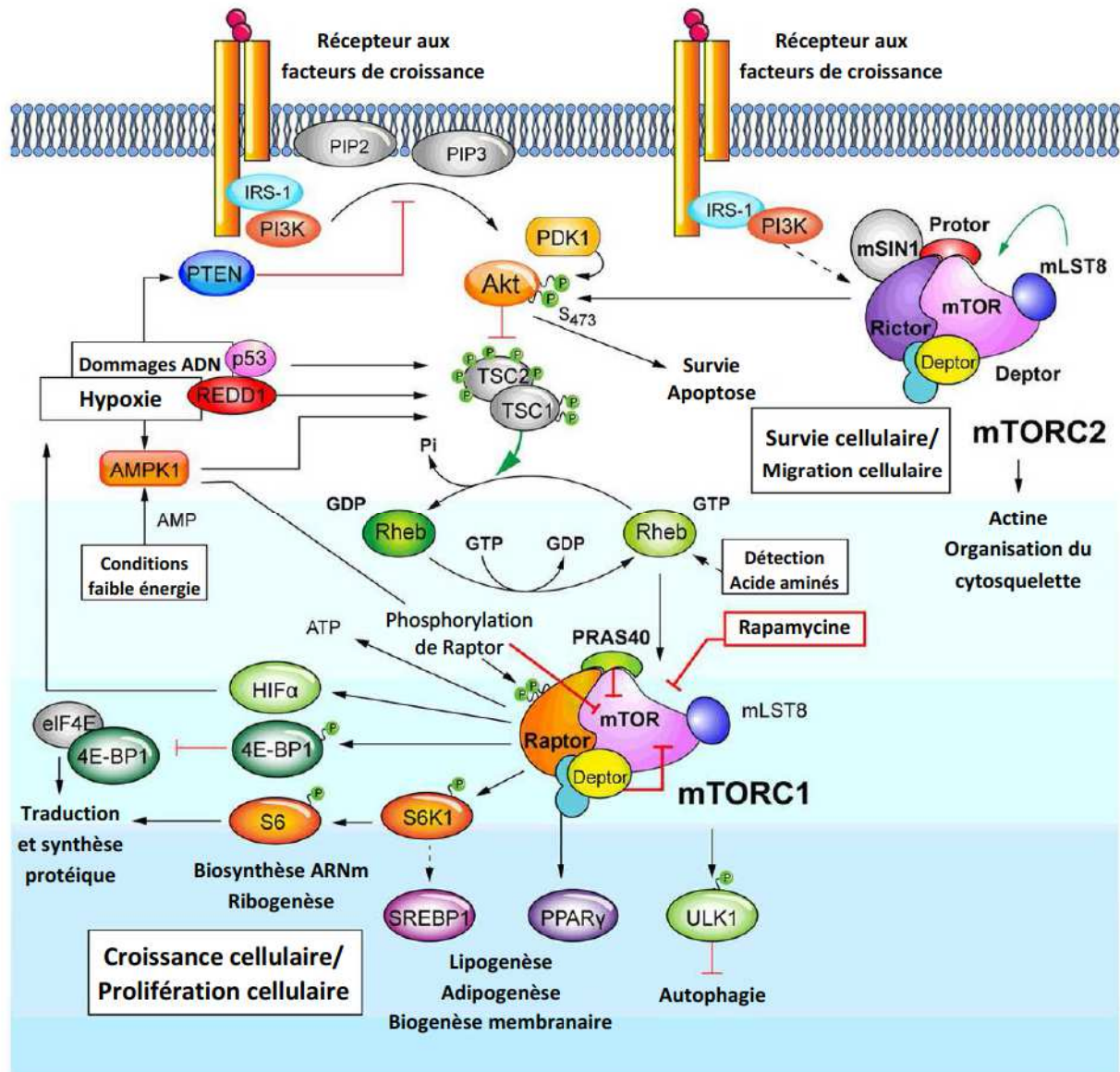


Figure 45 : Voie mTOR avec ses effecteurs en amont et ses cibles en aval

Schéma représentant les complexes mTORC1 et mTORC2 et leurs différentes interactions avec les protéines de la voie PI3K/AKT/mTOR, notamment l'AMPK (balance énergétique), S6K (ribogenèse), 4E-BP1 (prolifération), ULK1 (Autophagie), PTEN (division cellulaire)

Détails dans le texte. Adaptée de Saran, et al., 2015.

Dans des conditions appauvries en nutriments et en facteurs de croissance, mTOR est inhibée par l'AMPK (par phosphorylation de TSC2 et RPTOR) et la synthèse protéique est réduite. L'inhibition de mTOR permet à ULK1 (*unc-51 like autophagy activating kinase 1*), une sérine/thréonine kinase essentielle à l'initiation de l'autophagie (Petherick, et al., 2015 ; NCBI, 2017), d'interagir avec l'AMPK et d'être doublement phosphorylée par cette dernière (sur Ser317 et Ser777 - Kim, et al., 2011). Ainsi phosphorylée, ULK1 peut ensuite initier l'autophagie.

Le complexe Atg1/ULK1 joue un rôle central dans l'autophagie induite par la carence nutritive, et bien que son activité kinase soit requise pour la fonction autophagique, son ou ses substrats protéiques responsables de l'activation de cette fonction n'ont pas encore été identifiés (Wong, et al., 2013).

La rapamycine, molécule immunosuppressive, agit ici en stimulant l'autophagie, quel que soit le niveau en nutriments (Alimova, et al., 2009).

La voie PI3K/AKT/mTOR est souvent dérégulée dans de nombreux cancers, notamment due à une perte de fonction de la protéine PTEN (*phosphatase and TENsin homologue deleted on chromosome 10*) (Lopiccolo, et al., 2007). PTEN est une phosphatase dont la fonction principale est « d'arracher » un phosphate au PIP3 pour le rendre inactif. Une surexpression de PTEN favorise l'apoptose via la diminution de l'activité de PI3K et la diminution de l'activité anti-apoptotique de AKT (Sun, et al., 2015).

Une étude suggérerait également qu'une glycolyse accrue, suite à un apport calorique élevé, conduirait à l'élévation du ratio ATP/ADP dans la cellule et induirait une inhibition de l'AMPK : on aurait alors inhibition indirecte de mTOR (Al-Wahab, et al., 2015).

Une dérégulation de la voie PI3K/AKT/mTOR entraîne une augmentation de l'activité de mTOR et par conséquent, une prolifération et une croissance cellulaire accrue. De plus, cette activation serait corrélée à la progression maligne des cellules cancéreuses et à leur résistance aux chimiothérapies, donnant ainsi un pronostic défavorable au patient.

Comme vu précédemment, les inhibiteurs de la protéine mTOR ou les activateurs de l'AMPK, comme par exemple la metformine, pourraient jouer un rôle dans la régulation de cette voie au sein des cellules tumorales.

La protéine mTOR reste une cible privilégiée pour les nouvelles thérapies, car on ne lui connaît à ce jour aucune mutation, à l'inverse des protéines des complexes mTORC1 et mTORC2, ou des autres acteurs de la voie mTOR (Carew, et al., 2011 ; McCubrey, et al., 2012).

2. Devenir de la cellule

La mort d'une cellule est une finalité biologique normale dans un organisme multicellulaire, car elle est indispensable à son développement et à sa survie.

En effet, elle est une nécessaire dans de nombreux processus, comme le développement de l'embryon, la formation du cerveau, la régulation du nombre des cellules ou l'établissement d'une immunité efficace.

Cependant, une mort cellulaire importante est souvent à l'origine du développement de pathologies, comme par exemple le SIDA ou les maladies neurodégénératives (Alzheimer).

À l'opposé, une incapacité des cellules à mourir explique l'apparition de tumeurs et de résistances aux chimiothérapies.

a. Les voies de mort cellulaire

On distingue deux principales voies, qui sont l'apoptose et la nécrose.

L'apoptose

Il s'agit d'un processus de mort cellulaire par autodestruction programmée, indispensable à la survie des espèces. En effet, l'apoptose joue un rôle majeur dans l'élaboration des tissus de l'organisme au cours de l'embryogénèse, dans le vieillissement, ainsi que dans le maintien d'une « homéostasie cellulaire » (équilibre entre prolifération et mort cellulaire) en éliminant les cellules altérées (Elmore, 2007).

Il peut également être un mécanisme de défense, notamment dans les réactions immunitaires ou lors de dommages cellulaires provoqués par des maladies ou des agents nocifs (Norbury, et al., 2001).

Tout dysfonctionnement de ce processus physiologique peut avoir de lourds impacts sur l'organisme, notamment à travers la survenue de maladies auto-immunes ou de cancers (Thompson, 1995).

La nécrose

La nécrose est couramment assimilée à une mort cellulaire prématurée et non souhaitable, souvent d'origine pathologique ou accidentelle. Elle se réfère initialement à la rupture de la membrane plasmique et le déversement du contenu intracellulaire dans le milieu extracellulaire. Cela provoque une réponse inflammatoire locale et une perturbation de l'homéostasie tissulaire (Majno, et al., 1995).

Toutefois, de récentes études montrent que la nécrose peut se manifester de manière très réglementée et génétiquement contrôlée (Vanden Berghe, et al., 2014). C'est pourquoi, devant la complexité du processus, l'usage de ce terme peut ne pas être approprié.

b. L'autophagie

L'autophagie (du grec « *ἄτοσ, átos* », de soi-même et « *ἔφαγον éphagon* », aoriste du verbe « *ἔσθιω, esthiô* », manger) est une activité essentielle à la régulation de l'homéostasie cellulaire.

D'un point de vue morphologique, l'autophagie consiste à la séquestration non spécifique de composés cytoplasmiques dans un organite de dégradation et de recyclage : le lysosome.

Il existe trois principaux types d'autophagie chez les mammifères :

- La micro-autophagie,
- La macro-autophagie,
- L'autophagie médiée par les protéines chaperonnes (CMA pour *chaperone-mediated autophagy*).

Bien que chacun soit morphologiquement distinct, tous ces types possèdent la même finalité, à savoir le transport des composés jusqu'au lysosome.

Lors de la micro-autophagie, c'est le lysosome lui-même qui « capture » ou « absorbe » les composés (voire des organites intacts), grâce à des invaginations ou des protubérances de la membrane lysosomale (Mijaljica, et al., 2011). Une fois inclus, les hydrolases lysosomales viennent digérer le contenu des vésicules à recycler (Maiuri, et al., 2009).

La CMA, elle, n'utilise aucune structure membranaire pour séquestrer les organites : ce sont des protéines chaperonnes qui identifient les substrats à dégrader via la reconnaissance d'un motif pentapeptidique particulier de type KFERQ. Ces composés sont ensuite transloqués individuellement, directement à travers la membrane lysosomale (Massey, et al., 2004).

Enfin, la macro-autophagie implique une séquestration des organites *in situ*, directement dans le cytoplasme, par la synthèse *de novo* de vésicules à double membrane appelées autophagosomes. Ces vésicules permettent un isolement des organites et vont fusionner avec un lysosome pour former une nouvelle vésicule : le phagolysosome (Yorimitsu, et al., 2005). Le contenu de l'autophagosome est alors exposé aux hydrolases lysosomales et peut être alors dégradé.

La macro-autophagie est la voie la plus étudiée et la mieux connue : elle intervient souvent lorsque la cellule est soumise à différents stress ou quand elle se trouve privée de nutriments. Cette carence stimule l'autophagie, et permet ainsi le maintien du métabolisme, et la survie cellulaire, par un apport interne de substrats.

L'autophagie constitue généralement une réponse cytoprotectrice (i.e. de protection cellulaire), par laquelle les cellules préservent ou tentent de rétablir l'homéostasie (Galluzzi, et al., 2012). Ce processus joue un rôle important dans l'équilibre énergétique, notamment lors d'étapes critiques du développement et en réponse au stress nutritionnel. Il renouvelle et exerce un contrôle de qualité dans le cytoplasme, en éliminant les structures obsolètes et les agrégats protéiques (Glick, et al., 2010 ; Wirawan, et al., 2012).

Cependant, elle reste intimement liée à la mort cellulaire, et peut même influencer le destin d'une cellule entrant en apoptose (Fitzwalter, et al., 2015), en apportant une situation viable par optimisation de ses organites. Ce phénomène est notamment retrouvé lors de l'utilisation de chimiothérapies, où l'autophagie constitue une option intéressante pour la cellule cancéreuse et permet à cette dernière de ne pas suivre la voie apoptotique (Levy, et al., 2011 ; Yonekawa, et al., 2013).

Les perturbations de l'autophagie sont directement liées à certains états pathologiques, tels que la progression tumorale, le développement de maladies neurodégénératives et certaines formes de myopathie. Dans le cas d'une tumeur, ce processus est souvent inhibé afin de réduire la réponse immunitaire anti-tumorale et d'augmenter la survie des cellules cancéreuses.

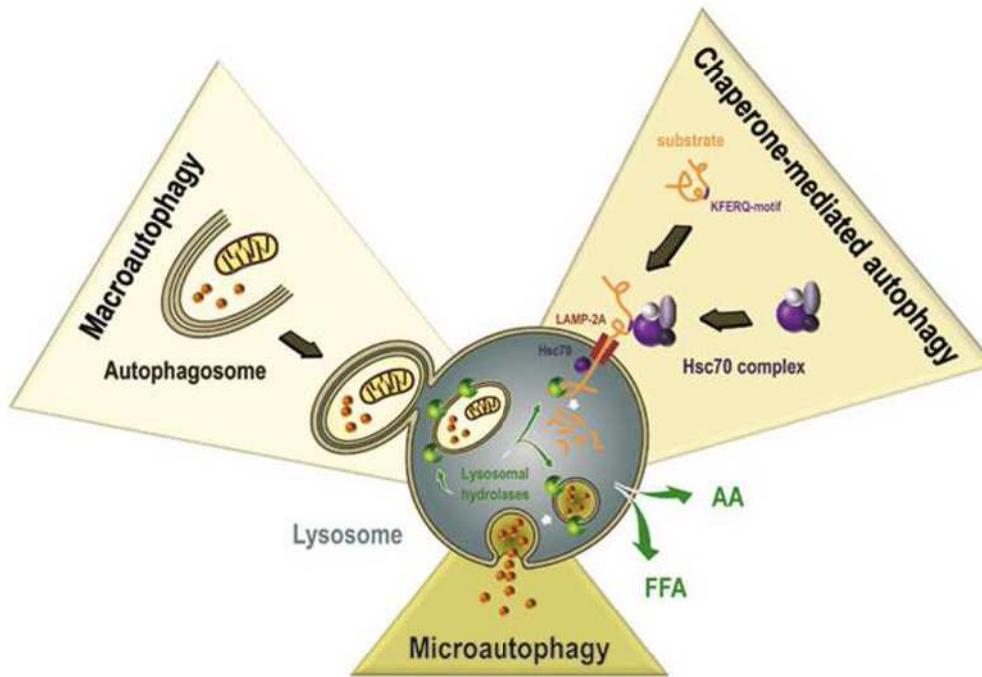


Figure 46 : Représentation des différents sous-types de l'autophagie.
Détails dans le texte. Adapté de Wirawan, et al., 2012.

Durant la macro-autophagie, des vésicules à double membrane, appelées autophagosomes, sont synthétisés pour transporter protéines, lipides et organelles au lysosome.

L'autophagie médiée par les protéines chaperonnes séquestre les protéines hébergeant un motif de type KFERQ qui, médiées par le complexe Hsc70, sont directement dirigées vers les lysosomes pour la dégradation.

Au cours de la micro-autophagie, la membrane lysosomiale s'invagine pour « capturer » des parties du cytoplasme, et qui seront décomposées une fois inclus dans le lysosome.

B. Etats des connaissances avant 2010

Bien que certaines études mentionnent déjà des effets inhibiteurs sur la croissance cellulaire (Schneider, et al., 2001), ce n'est qu'en 2005 qu'une équipe de chercheurs suggère pour la première fois une possible utilisation oncologique de la metformine (Evans, et al., 2005). A travers une étude épidémiologique, il a été observé une réduction du risque de cancer, par rapport à d'autres traitements hypoglycémiants, chez des patients diabétiques.

Suite à cela, de nombreuses études furent entreprises. D'abord épidémiologiques, montrant entre autre une baisse du taux de mortalité lié au cancer (Bowker, et al., 2006) et une réduction de l'incidence du cancer (Libby, et al., 2009). Suivirent des études plus spécifiques sur les cancers de la prostate (diminution du risque de 34%) (Murtola, et al., 2008) et du sein (diminution du risque de 56%) (Bodmer, et al., 2010) chez des patients diabétiques.

S'agissant pour la plupart d'études rétrospectives, leurs résultats sont à interpréter avec prudence au vue des nombreux biais possibles.

En parallèle à ces études, les effets antiprolifératifs de la metformine furent progressivement démontrés par des études *in vitro* sur plusieurs cancers (Zakikhani, et al., 2006 ; Buzzai, et al., 2007 ; Ben Sahra, et al., 2008 ; Wang, et al., 2008 ; Rattan, et al., 2011 ; Aljada, et al., 2012). Sa capacité inhibitrice sur la croissance cellulaire fût également mise en évidence par des études *in vivo* (Algire, et al., 2008).

Des recherches plus précises sur son mécanisme d'action suggérèrent un probable rôle en tant qu'activateur de l'AMPK, à la fois sur les cellules cancéreuses du sein (Zakikhani, et al., 2006 ; Dowling, et al., 2007), de l'ovaire (Gotlieb, et al., 2008) et sur la prostate (Algire, et al., 2008).

C. La découverte

En 2010, l'équipe de Woodard décide d'étudier les effets inhibiteurs de l'AMPK sur la prolifération des cellules tumorales du mélanome. Pour cela, les chercheurs décidèrent d'utiliser trois activateurs de l'AMPK : le 5-Aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide (AICAR), les statines et la metformine.

Les résultats obtenus indiquent alors que l'activation de l'AMPK, par des activateurs comme l'AICAR et la metformine, entraîne une réduction de la prolifération tumorale, et une induction de l'apoptose sur les cellules du mélanome SkMel2 et SkMel28 (Woodard, et al., 2010).

De plus, l'association de statines avec AICAR permet de potentialiser ces effets anticancéreux.

Selon cette étude, la metformine posséderait donc des effets antiprolifératifs significatifs sur les cellules cancéreuses du mélanome malin (Woodard et al. 2010).

Un an plus tard, l'équipe de Tomic confirme ces résultats, à la fois *in vitro* et *in vivo*. A travers l'activation de l'AMPK et l'inhibition de la protéine mTOR, la metformine induirait l'arrêt du cycle cellulaire en phase G0/G1, menant la cellule à l'autophagie. De plus, l'augmentation de l'expression de p53 provoquerait également l'entrée de la cellule en apoptose (Tomic, et al., 2011).

D. Effets de la metformine sur les cellules tumorales du mélanome

Les dernières études font ressortir trois principaux effets de la metformine sur les populations de cellules cancéreuses. Bien qu'ils soient décrits de manière distincte, les effets antiprolifératifs et les processus d'apoptose et d'autophagie de cet antidiabétique sur le mélanome sont intimement liés : non seulement par les protéines communes mises en jeu, mais aussi par le fait que l'un peut être la cause ou la conséquence de l'autre.

1. Effets antiprolifératifs (arrêt du cycle cellulaire)

De nombreuses études démontrent aujourd'hui une action antiproliférative de la metformine, notamment par sa capacité à induire un arrêt du cycle cellulaire (aux phases G0/G1 ou S). Bien que cet effet ait été observé dans un grand nombre de tumeurs, son mécanisme est encore incertain.

Tout d'abord, la metformine agirait sur la voie de l'insuline et de l'IGF-1, réduisant ainsi les facteurs de risque que sont l'hyperinsulinisme et le diabète (Giovannucci, et al., 2010). En effet, la metformine réduit les taux circulants d'insuline elle-même et ceux de d'IGF, ce qui permet de diminuer à la fois la liaison de l'insuline avec son récepteur IR et celle avec le récepteur IGF-1R (Memmott, et al., 2010). La transduction du signal est alors impactée, et les effets obtenus permettraient de réduire de manière importante la prolifération (Algire, et al., 2008 ; 2011 ; Rattan, et al., 2011).

De plus, la diminution des taux circulants d'IGF-1 serait amplifiée par l'augmentation de la production de la protéine de liaison au facteur de croissance à l'insuline 1 (*IGF-Binding Protein-1*) par la metformine (Pawelczyk, et al., 2004).

Enfin, une récente étude confirme que le facteur IGF-1 pourrait être à l'origine de chimiorésistance dans le traitement du mélanome. En effet, IGF-1 est produit à la fois par les cellules du mélanome et par leur microenvironnement, et se trouve impliqué dans la transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT).

Les résultats montrent que l'inhibition de l'IGF-1 dans ces cellules provoque une inhibition de la prolifération, de la migration et de l'invasion des cellules malignes, ralentissant ainsi la formation de colonies chez des souris immuno-déficientes (Le Coz, et al., 2016).

D'une autre façon, à travers l'activation de la voie de l'AMPK, la metformine provoque une diminution du taux de cycline D1 et recrute deux inhibiteurs de kinases dépendantes de la cycline G1 (CDK), qui sont les protéines p27 et p21, provoquant ainsi l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1 (Ben Sahra, et al., 2008 ; Zhuang, et al., 2008 ; Alimova, et al., 2009).

Cette régulation négative a été observée dans de nombreux cancers, notamment celui de la prostate (Ben Sahra, et al., 2008), du sein (Alimova, et al., 2009) et de l'ovaire (Rattan, et al., 2011).

La metformine peut aussi, dans certains cas, induire un arrêt du cycle aux phases G2/M et S (Segal, et al., 2011), voire supprimer l'expression de gènes de protéines structurales (Oliveras-Ferraro, et al., 2009).

Concernant le mélanome, les récentes études montrent une inhibition de la prolifération cellulaire via l'utilisation d'activateurs de l'AMPK, comme l'AICAR, la phénformine et la metformine [34 souris ; 14 jours de suivi] (Petti, et al., 2012 ; Yuan, et al., 2013).

Les cellules transformées se retrouvent bloquées en phase G0 / G1 et leur viabilité s'en trouve altérée : il y a alors induction de l'autophagie ou de l'apoptose [5 lignées cellulaires suivies sur 96 heures] (Tomic, et al., 2011).

Il a été également observé qu'en présence d'inhibiteur de l'AMPK, cet effet antiprolifératif se maintient partiellement, sous-entendant la présence probable d'un autre mécanisme d'action parallèle, indépendant de cette enzyme.

Le mécanisme d'action de la metformine a été confirmé *in vivo* par la réduction considérable de tumeurs chez la souris (modèle de la xénotransgreffe de mélanome et de l'allogreffe) via l'induction de l'autophagie et de l'apoptose [12 souris ; 30 jours de suivi] (Tomic, et al., 2011). Des observations similaires ont également été rapportées par d'autres groupes [19 lignées cellulaires suivies sur 24 heures] (Janjetovic, et al., 2011 ; Niehr, et al., 2011).

Ces recherches sont particulièrement intéressantes car elles montrent que la metformine affecte la viabilité des cellules transformées du mélanome, tout en préservant les cellules saines alentours, et pourrait aussi inhiber la formation de métastases à distance du cancer.

2. Effets induisant l'apoptose

De par sa régulation négative sur la chaîne respiratoire mitochondriale (inhibition du complexe I), la metformine favorise la génération de superoxydes au sein de la matrice, qui entraînent des dommages aux protéines mitochondriales, aux lipides et aux acides nucléiques : ces dommages peuvent conduire la cellule à l'apoptose (mort programmée).

Ce mécanisme est complexe et sa connaissance reste encore très incomplète, bien que de nombreux acteurs aient été mis en évidence.

En effet, la metformine peut inhiber des protéines, comme la protéine anti-apoptotique Bcl-2 (Segal, et al., 2011), ou au contraire, en activer d'autres, notamment les protéines Bax et p53 (Malki, et al., 2011).

La voie AMPK serait également concernée par ce processus, notamment par l'activation de la protéine p53 (Bae, et al., 2007). En réponse à de faibles niveaux de glucose, l'AMPK inhibe la progression du cycle cellulaire dans la phase G1 en activant p53 par phosphorylation, conduisant ainsi à une augmentation des taux d'ARNm de l'inhibiteur de la kinase cycline-dépendante 1A (CDKN1A). Cet inhibiteur code pour l'inhibiteur de kinase cycline-dépendante p21, qui serait à l'origine de l'arrêt du cycle cellulaire et de l'entrée en apoptose de la cellule (Jones, et al., 2005).

Des études affirmeraient par ailleurs que la metformine serait médiée par des mécanismes à la fois caspase-dépendants et indépendants, via l'activation de la poly-ADP-ribose polymérase (PARP) (Zhuang, et al., 2008). L'activation des caspases (*cysteine-aspartic protease*), protéines impliquées dans l'apoptose, par cette molécule doit encore être explorée.

Enfin, une récente étude rapporte un certain contraste entre les effets provoqués par l'utilisation *in vitro* (sur cellules) et *in vivo* (sur des souris) de la metformine.

En effet, l'inhibition du complexe I par la metformine semble favoriser la croissance du mélanome chez les souris, en élevant les niveaux de lactate et de VEGF (*vascular endothelial growth factor*). En revanche, il conduit à l'arrêt de la croissance *in vitro* en raison de la forte acidification extracellulaire (suite à une glycolyse) [22 souris ; 40 jours de suivi] (Chaube, et al., 2015).

Il est intéressant de noter ici que l'inhibition de l'enzyme LDH (lactate déshydrogénase) ou du complexe I seul n'induit pas l'apoptose, alors que l'inhibition simultanée des deux entraîne une déplétion dans le pool d'ATP cellulaire. L'élévation du rapport ADP/ATP induit alors un stress métabolique important, qui entraîne la cellule vers l'apoptose (Chaube, et al., 2015).

En plus d'empêcher la cellule de proliférer, la metformine possède également la capacité d'éliminer les cellules transformées existantes.

3. Effets provoquant l'autophagie

L'autophagie est une activité essentielle à la régulation de l'homéostasie cellulaire. Son étape initiale implique les kinases ULK1/2, qui sont des protéines négativement régulées par mTOR. Bien que toutes deux très importantes, des études ont montrées qu'en cas d'absence d'ULK1 dans les cellules, ULK2 pourrait compenser cette perte et préserver en partie l'autophagie (Bae, et al., 2007 ; Kundu, et al., 2008 ; Kim, et al., 2011 ; Wong, et al., 2013).

Ce processus reste très complexe et de nombreuses études cherchent à élucider avec précision les différentes étapes et les différents acteurs mis en jeu.

Parmi les régulateurs connus qui induisent l'autophagie, on trouve des suppresseurs de tumeur, tels que les protéines PTEN, TSC1, TSC2 vues précédemment, ainsi que l'AMPK.

A l'inverse, les principaux inhibiteurs de l'autophagie sont les protéines PI3K, AKT, Ras, mTORC1 et Bcl-2 (Pattingre, et al., 2006 ; Maiuri, et al., 2009).

En tant qu'activateur de l'AMPK, la metformine se comporte comme un inhibiteur de mTOR, et donc comme un inducteur de l'autophagie. Ce rôle a été prouvé dans différents cancers, comme celui du côlon, à la fois *in vitro* et *in vivo* sur des souris avec xénogreffe [81 souris ; 30 jours de suivi] (Buzzai, et al., 2007).

Des recherches sur des fibroblastes montrent également un processus p53-dépendant, où la protéine p53 serait retrouvée comme protéine inductrice de l'autophagie (Buzzai, et al., 2007).

Néanmoins, il existe des résultats contradictoires montrant qu'une surexpression de p53 réduirait à l'inverse le flux autophagique (Tasdemir, et al., 2007).

Il faut noter également que le stress métabolique posséderait une forte influence sur l'AMPK et sur p53, où l'induction de l'autophagie représente ici une stratégie alternative pour la survie cellulaire, et donc tumorale.

Concernant le mélanome, de récentes données indiquent que de nombreuses voies intracellulaires seraient sous le contrôle de protéines régulatrices de l'autophagie. La synthèse de mélanine, la biogenèse des mélanosomes (vésicules contenant la mélanine) ou encore l'élimination des mélanosomes seraient notamment concernés (Algire, et al., 2011 ; Ho, et al., 2011).

Une étude récente montra que les protéines autophagiques LC3B (ou MAP1LC3B pour *microtubule associated protein 1 light chain 3 beta*) et ATG4B (*autophagy related 4A cysteine peptidase*) régulent le trafic intracellulaire des mélanosomes sur les voies du cytosquelette. Lors de la mélanogenèse, les mélanosomes marqués au LC3B subissent une ségrégation spatiale, avec une absence notable aux extrémités dendritiques des mélanocytes, ceci afin de faciliter leur positionnement intracellulaire (Ramkumar, et al., 2017 ; NCBI, 2017).

Au cours de l'autophagie, ATG4 permet la conversion de LC3A en LC3B par l'insertion d'un fragment phospho-éthanolamine issu de la double membrane du phagophore en formation (Klionsky, et al., 2008).

L'équipe de Tomic a observé qu'en présence de metformine, l'expression de LC3 était augmentée, et que celle de Beclin-1 améliorée. Beclin-1 est une protéine du complexe de PI3K, nécessaire à l'initiation de la formation de l'autophagosome, (Tomic, et al., 2011 ; NCBI, 2017).

A l'inverse, l'inhibition de l'autophagie par l'utilisation de siRNA, dirigés contre les protéines LC3 et ATG5, diminue l'entrée en apoptose et inhibe les effets inhibiteurs de la metformine sur les cellules de mélanome (Tomic, et al., 2011 ; Feng, et al., 2014).

Les siRNA sont de petits ARN qui viennent ici se lier spécifiquement à la séquence des ARN messagers (ARNm) codant pour les protéines LC3 et ATG5. Cette liaison empêche alors la traduction des ARNm par les ribosomes, et inhibe donc la synthèse de ces protéines.

Bien que le mécanisme et les effets précis doivent encore être explorés, ces données confortent l'induction probable de la macro-autophagie par la metformine (Tomic, et al., 2011).

Une autre étude suggère que p53, régulateur de la transcription et suppresseur de tumeur, joue un rôle dans la régulation des effets de la metformine après traitement.

En effet, l'effet antiprolifératif de la metformine semble résulter à la fois de la voie IGF1/mTOR et de la voie AMPK/p53, où l'AMPK phosphoryle p53 sur la sérine Ser-15 pour induire l'arrêt en phase G0/G1 (Zilfou, et al., 2009 ; Tomic, et al., 2011).

La protéine p53 régulerait ainsi les effets de l'antidiabétique et semble donc nécessaire pour l'induction de l'autophagie après traitement par la metformine.

L'autophagie reste un mécanisme intéressant pour induire la mort des cellules cancéreuses du mélanome, mais la détermination exacte des conditions dans lesquelles elle se produit reste primordiale, aussi bien pour améliorer l'effet thérapeutique de la metformine que pour cibler et maîtriser ses effets.

E. Perspectives et études en cours

Actuellement, de nombreuses études *in vitro* et *in vivo* sont en cours, pour explorer et élucider les différents mécanismes d'action de la metformine sur les cellules cancéreuses, mais aussi pour confirmer la reproductibilité des effets et tenter de les maîtriser. Bien que retirée du marché, la phénformine (une autre biguanide) est de nouveau étudiée pour rechercher de possibles bénéfices et enrichir ainsi l'arsenal thérapeutique.

En parallèle, des essais cliniques sur des patients diabétiques se développent, à la fois pour tester l'association de la metformine avec les traitements anti-mélanome existants, et pour mesurer les possibles bénéfices de cette molécule.

1. Autres études réalisées sur le mélanome

Le mélanome malin est une tumeur hétérogène et un concept récemment développé suggère que les cellules initiatrices de mélanome (MIC) pourraient être à l'origine de métastases au sein de l'organisme (Zabierowski, et al., 2008). Les MIC constituent une population de cellules résistantes à la chimiothérapie et exprimant des marqueurs spécifiques.

Une étude démontra que l'acquisition de ces propriétés résultait d'un transducteur de signal et de l'activation de la voie de transcription 3 (STAT3) (Ohanna, et al., 2013). La croissance rapide de ces cellules souches pourrait être inhibée par la metformine, à travers l'inhibition de voies d'inflammation [54 souris ; 75 jours de suivi] (Hirsch, et al., 2013) ou par une bithérapie phénformine + vémurafénib [58 souris ; 30 jours de suivi] (Roesch, et al., 2013).

Cette thérapie combinée pourrait également servir à contourner la résistance retrouvée contre les inhibiteurs de B-RAF V600E, en prenant toutefois de nombreuses précautions vu le caractère toxique de la phénformine sur les patients (acidose lactique sévère possible).

D'autre part, la résistance et la récurrence des tumeurs sont souvent dues à la persistance chez le patient de cellules souches cancéreuses (CSC) agressives. Les biguanides (metformine et phénformine), capables de perturber le métabolisme cellulaire, représentent ici une alternative intéressante pour cibler ces cellules (Petraichi, et al., 2017).

De récents résultats montrèrent que la phénformine réduisait fortement la viabilité, la croissance et l'invasion des cellules tumorales (par diminution de l'expression de leurs marqueurs CSC). Ces effets s'exerceraient à la fois sur des cellules de mélanome CSC et non-CSC, suggérant une utilisation potentielle de cette molécule comme thérapie anticancéreuse dans le mélanome (Petrachi, et al., 2017).

Enfin, une étude d'octobre 2017 a permis d'identifier un nouvel inhibiteur de l'autophagie, présentant une activité intéressante contre le mélanome : la N6-isopentényladénosine (iPA). Il s'agit d'un produit final de la voie du mévalonate, phosphorylé par l'adénosine kinase en 5'-iPA-monophosphate.

A travers des approches *in vitro* et *in vivo*, une équipe de chercheurs a observé qu'après phosphorylation, l'iPA provoquait une accumulation d'autophagosomes, qui à terme induisait un blocage de la fusion autophagosome-lysosome.

Cette fusion est nécessaire lors du déroulement de la macro-autophagie, et un tel blocage entraîne alors l'avortement de ce processus. A défaut de pouvoir optimiser ses organites et rétablir son homéostasie, la cellule du mélanome s'oriente finalement vers une mort par apoptose (Ranieri, et al., 2017).

L'autophagie étant une option permettant la survie de la cellule, la possibilité d'inhiber ce processus au profit de l'apoptose s'avère être particulièrement utile pour la destruction sélective de tumeurs comme le mélanome. En effet, les cellules cancéreuses développent fréquemment une résistance à la chimiothérapie à travers une activation protectrice de l'autophagie (Ranieri, et al., 2017).

2. Bithérapies

En association avec le vémurafénib, un inhibiteur de BRAF, la metformine a montré des résultats encourageants pour le traitement du mélanome, à travers un effet anti-tumoral synergique induisant la mort des cellules cancéreuses [19 lignées cellulaires ; 24 heures de suivi] (Niehr, et al., 2011).

Dans deux autres études, il a été rapporté que la metformine augmentait la toxicité du cisplatine, un agent anticancéreux alkylant, dans les cellules de mélanome (Hirsch, et al., 2013 ; Janjetovic, et al., 2011).

En 2013, une équipe a exploré l'association de la phénformine avec PLX4720, un inhibiteur de BRAF, sur des cellules BRAF-mutantes du mélanome.

Les résultats *in vitro* et *in vivo* montrèrent une inhibition synergique de la viabilité cellulaire, par rapport aux effets de l'inhibiteur de BRAF seul. Cette synergie repose sur l'inhibition conjointe de mTOR et de l'induction de l'apoptose.

De plus, le traitement par la phénformine retarde significativement le développement de la résistance au PLX4720 dans ces cellules [34 souris ; 14 jours de suivi] (Yuan, et al., 2013).

Plus récemment en 2017, une équipe du service de dermatologie de l'hôpital de Nice publia une étude prospective de 4 ans sur l'utilisation de la metformine à doses usuelles (3 fois 1000 mg par jour), sur des patients diabétiques atteints de mélanome métastatique. Il s'agissait d'un essai clinique de phase 2 multicentrique, réalisé dans 14 centres français, entre août 2011 et juin 2015 [70 patients ; 4 ans de suivi] (ClinicalTrials.gov, NCT01840007).

Les résultats obtenus n'ont malheureusement pas été à la hauteur des attentes : l'utilisation de la metformine aux doses antidiabétiques conventionnelles n'a apporté aucun bénéfice significatif. Toutefois, une régression de métastases au niveau du pancréas a été rapportée chez 2 patients présentant une absence de polymorphisme de la protéine p53.

Les conclusions s'orientent donc vers la mise en place d'études plus complètes, notamment sur le rôle du polymorphisme de p53 dans les effets induits par la metformine, et sur la recherche de nouveaux dérivés de biguanide possédant une meilleure biodisponibilité (Montaudié, et al., 2017).

Ces résultats suggèrent que des activateurs d'AMPK, tels que la metformine et la phenformine, pourraient être combinés avec les traitements conventionnels du mélanome, notamment les inhibiteurs de BRAF, pour maximiser ainsi leurs effets thérapeutiques.

3. Essais cliniques en cours

Des études sont actuellement entreprises pour évaluer les effets thérapeutiques de la metformine, en association ou non avec différentes molécules.

Etude NCT 01638676 (2012 - Juin 2019 / Louisville, Kentucky, U.S.A.)

Un autre essai de phase I/II utilisant la metformine en association avec le vémurafénib chez des patients atteints de mélanome (ClinicalTrials.gov, NCT01638676) est actuellement en cours aux Etats-Unis. Il vise les patients avec un mélanome de stade IIIc et IV où la tumeur est retirée par résection.

Etude NCT 02190838 (2014 - Décembre 2017 / St. Pétersbourg, Fédération de Russie)

Une étude russe comparant l'utilisation de la mélatonine et/ou la metformine en combinaison avec la dacarbazine, par rapport à la dacarbazine seule, dans le mélanome disséminé (ClinicalTrials.gov, NCT02190838) devrait se terminer prochainement. De récentes études montrèrent que la mélatonine possédait des effets antiprolifératifs et pro-apoptotiques sur les cellules tumorales du mélanome (Gatti, et al., 2017).

Etude NCT 02143050 (2014 - Juin 2020 / Louisville, Kentucky, U.S.A.)

Toujours aux Etats-Unis, un autre essai a été initié en 2014 afin d'évaluer la réponse clinique et la sécurité du dabrafénib et du tramétinib, en association avec la metformine (ClinicalTrials.gov, NCT02143050). Cette trithérapie permettrait l'utilisation de faibles posologies, afin de diminuer la toxicité et améliorer les effets thérapeutiques et la survie globale du patient.

Etude NCT 03311308 (2017 - Juin 2028 / Pittsburgh, Pennsylvanie, U.S.A.)

Tout récemment, une étude fût lancée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association pembrolizumab (KEYTRUDA®) et metformine dans le mélanome de stade III ou IV avancé, et pour lesquels la tumeur n'est pas retirable par résection (ClinicalTrials.gov, NCT03311308).

Les résultats de ces essais cliniques seront importants pour définir l'avenir de la metformine dans le traitement du mélanome métastatique.

V. Rôle du pharmacien dans la prise en charge du mélanome

Acteur majeur du système de Santé, le pharmacien assure des fonctions de veille sanitaire et d'éducation pour la Santé. Il contribue également aux soins de premiers recours, en participant à la prévention des risques, le dépistage de maladies, leur diagnostic et au suivi du patient.

A. Prévention du mélanome

La prévention est définie en 1948 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme « *l'ensemble des mesures visant à éviter ou réduire le nombre et la gravité des maladies, des accidents et des handicaps* » (WHO, 1948).

L'OMS distingue 3 types de prévention, qualifiés de « primaire », « secondaire » ou « tertiaire » et qui correspondent à des états successifs de la maladie. Ainsi, cela va des moyens et des thérapies mis en œuvre pour empêcher l'apparition et le développement des pathologies, jusqu'à la réinsertion sociale des malades.

- La **prévention primaire** est l'ensemble des actes visant à diminuer l'incidence d'une maladie dans une population, c'est-à-dire diminuer le risque d'apparition de nouveaux cas. Sont prises en compte ici les conduites individuelles à risque, comme les risques environnementaux ou sociétaux.
- La **prévention secondaire** permet de diminuer la prévalence d'une maladie dans une population. Sont concernés ici les actes permettant d'agir au tout début de l'apparition des symptômes ou de la maladie, afin de s'opposer à son évolution ou encore, pour faire disparaître les facteurs de risque.
- La **prévention tertiaire** intervient à un stade où il importe de diminuer la prévalence des incapacités chroniques ou des récives dans une population. Elle permet de réduire les complications, les invalidités ou les rechutes consécutives à la maladie (WHO, 1948 ; Flajolet, 2008)

1. Prévention primaire

L'exposition au rayonnement UV (solaires ou artificiels) constitue le principal facteur de risque pour le mélanome et les autres cancers cutanés.

Bien que ce risque soit connu du grand public et qu'il existe de nombreuses campagnes de sensibilisation, les gestes préventifs ne sont globalement pas appliqués en France. Il peut s'agir soit de négligence, soit de population dans l'ignorance ou n'ayant pas accès à l'information (défaut d'outils de communication, barrière de la langue, etc...).

Le pharmacien d'officine, de par sa proximité et son contact avec la population, occupe une place prépondérante dans la prévention du mélanome. Par des mesures simples et des outils adéquats, il peut établir une prévention primaire (prévention avant exposition au risque) pour limiter l'incidence et le développement de cancer cutané.

Information des patients :

Le pharmacien peut, dans un premier temps, rappeler les dangers de l'exposition solaire en utilisant des moyens de communication, explicites ou implicites, visant le public au sens large : affiches des campagnes de préventions, flyers saisonniers, vitrines thématiques, animations/films sur moniteur TV.

Cette communication ne doit pas se limiter aux périodes estivales et aux vacances à la neige. Les voyageurs ne doivent pas être oubliés, notamment quand le pharmacien a connaissance d'un projet de voyage ou de vacances, ou lorsqu'une personne se présente à la pharmacie pour constituer une trousse de premiers soins.

Enfin, certains médicaments peuvent induire une photosensibilisation médicamenteuse, entraînant une réaction anormalement exagérée de la peau à l'exposition solaire. Cette phototoxicité se retrouve dans de nombreuses molécules, utilisées par exemple dans des maladies cardiovasculaires (amiodarone, diltiazem,...), ou encore dans les traitements anti-acnéiques (isotrétinoïde,...), antibiotiques (fluoroquinolones, doxycycline...), antiallergiques (mequitazine,...), anti-inflammatoires (kétoprofène,...) et certaines chimiothérapies.

Les patients à risques devront en être informés, afin de se protéger pendant la durée du traitement et prévenir d'éventuelles lésions cutanées.

Lutte contre le facteur de risque :

La prévention des dommages cutanés dus au rayonnement solaire passe par l'utilisation de photo-protecteurs externes (produits « solaires ») et ce, de manière adéquate.

Le pharmacien s'assurera d'abord que les produits qu'il propose à la vente sont bien conformes aux exigences (CE) et remplissent les conditions fixées par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) : photo-protection contre les UV-A et UV-B, innocuité, tolérance cutanée, stabilité (pendant 1 an), résistance à l'eau et à la transpiration.

Alors que la protection contre les UV-B est représentée par un indice réel qui est le Facteur de Protection Solaire (ou *Sun Protective Factor*, ou SPF) allant de 2 à 50+, il n'existe aucune méthode officielle d'évaluation de la protection contre les UV-A, qui est quelquefois mentionnée sur les produits par un simple sigle (Latha, et al., 2013).

Le SPF correspond au rapport entre la durée nécessaire pour l'apparition d'un érythème avec et sans photo-protecteur externe. Un produit d'indice 2 signifie donc que la durée de protection sera doublée par rapport à celle sans protection et dans les mêmes conditions d'exposition (Latha, et al., 2013).

Enfin, pour une meilleure protection, les produits devraient proposer un ratio idéal entre la protection UV-B (SPF) et UV-A (Facteur de protection UVA mesuré *in vivo* chez l'homme PFUVA) qui devrait être inférieur à 3 (AFSSAPS, 2005).

Les produits solaires associent plusieurs filtres (minéraux et/ou organiques) afin d'atteindre des valeurs élevées en terme de SPF (l'oxyde de titane, seul filtre minéral autorisé en Europe, permet d'atteindre au maximum un SPF de 38) et de renforcer la protection solaire (Latha, et al., 2013).

Le pharmacien va jouer un rôle essentiel auprès du patient lors de l'acquisition d'un produit « solaire » : il va le guider selon ses besoins, à travers les nombreuses gammes et les différents types de produits, et rappeler les consignes d'usage.

Le choix du photo-protecteur se fera selon l'indice de protection, selon le patient (âge, phototype, allergies) et l'exposition prévue (plage, montagne, jardin...)

La préférence de la galénique est souvent laissée au patient, bien qu'elle devrait se faire selon le type de peau (crème pour peau sèche, émulsion fluide pour peau grasse), les zones d'application (crème pour visage, lait ou spray pour le corps, stick pour zones sensibles comme nez, oreilles) et éventuellement le côté pratique (format de poche).

Enfin, le professionnel de Santé indiquera les consignes d'utilisation et s'assurera de la bonne compréhension du patient :

- Application : au moins 15 à 30 min avant l'exposition solaire (pour permettre la liaison du photo-protecteur externe à la peau) (SCF, 2012 ; AAD, 2017),
- Quantité à utiliser : 2 mg de crème par centimètre carré de peau (AFSSAPS, 2011),
- Fréquence d'utilisation : toutes les 2 heures et/ou après s'être baigné (sauf label « water-resistant, cf. plus loin), essuyé ou après avoir transpiré (AFSSAPS, 2005 ; 2011).

Il faut savoir qu'une crème solaire d'indice 50+ ne protège pas à 100 % : elle prévient les « coups de soleil » mais pas les dommages liés à une exposition à long terme aux rayonnements ultraviolets. Même sur une peau hâlée, la diminution de l'indice de protection au fur et à mesure du bronzage ne doit pas faire oublier la nécessité d'une protection physique (vêtements, chapeau) aux heures les plus chaudes.

Les labels « résistant à l'eau » ou « très résistant à l'eau » (« water-resistant » - méthode COLIPA) peuvent être présents sur certains produits solaires, et correspondent à une diminution du SPF de moins de 50% par rapport au SPF initial, respectivement après 2 bains successifs de 20 min ou 4 bains successifs de 20 min (COLIPA, 2005 ; 2006 ; Lionetti, et al., 2017).

Diverses études ont montré un effet bénéfique des photo-protecteurs externes vis-à-vis du mélanome, notamment selon le phototype du patient, l'exposition solaire et le choix du SPF. L'incidence de ce cancer peut donc être fortement diminuée par une sensibilisation réussie du public et l'utilisation adéquate des photo-protecteurs externes (AFSSAPS, 2006).

On observe aujourd'hui un usage plus important des « produits solaires », notamment chez les enfants et la jeune génération.

2. Prévention secondaire

Afin de contrer l'évolution de la maladie et de supprimer les éventuels facteurs de risque, un dépistage précoce est mis en place :

D'abord par la pratique de l'auto-dépistage (cf. chapitre « Auto-dépistage » en page 92) où le patient s'inspecte la peau, à la recherche de modification ou d'évolution sur ces nævi. Bien que cette technique demande une maîtrise totale de la part du patient et une formation préalable par un professionnel de Santé (médecin, infirmier), elle présente le grand avantage de pouvoir être faite régulièrement et d'agir ainsi dès les premiers signes.

Pour un meilleur suivi, le patient pourra également s'aider d'applications mobiles, comme par exemple l'application *iSkin* (cf. Annexe 7).

Ensuite, devant toute suspicion, un dépistage par un professionnel de Santé doit être envisagé, soit pour établir un diagnostic, soit pour instaurer un suivi. Lors de chaque visite, le médecin traitant recherchera ainsi de possibles lésions ou changements cutanés chez ces personnes à risque. Si besoin, il pourra également réorienter le patient vers un spécialiste.

Le dermatologue, lui, inspectera la peau et les nævi présents, et en appréciera l'évolution. Il est d'ailleurs recommandé d'effectuer une consultation dermatologique au moins une fois par an.

Un suivi peut être mis en place avec le personnel paramédical, notamment chez les patients atteints de pathologies chroniques ou possédants des traitements au long cours.

Suite aux nombreuses campagnes de dépistage, le Syndicat National des Dermatologues-Vénérologues (SNDV) organise chaque année, depuis 1998, la « Journée Nationale de Prévention et de Dépistage des Cancers de la Peau » (*Melanoma Day*). Cette journée se tient généralement au mois de mai.

Pour la 19^{ème} édition et grâce à des dermatologues bénévoles, le SNDV transforma la journée en une « Semaine de Prévention et de Dépistage des Cancers de la Peau », où de nombreux patients ont pu recevoir un dépistage actif au cabinet du 15 au 19 mai 2017 (Quéreux, 2013 ; INCa, 2017).

La pharmacie, par ses vitrines et sa fréquentation régulière, apparaît comme un lieu adéquat pour promouvoir cette journée et étendre le dépistage à une plus grande partie de la population.

Depuis la première édition de ce rendez-vous, plus de 300 000 personnes ont bénéficié d'une consultation de dermatologie gratuite.

D'après les résultats de 2015, la journée du SNDV a permis de diagnostiquer près de 2 650 lésions cancéreuses, dont :

- Près de 2 000 carcinomes basocellulaires ;
- Plus de 500 mélanomes et ;
- Près de 140 carcinomes épidermoïdes.

En termes sociodémographiques, les consultants sont majoritairement des femmes, des retraités et des personnes âgées de plus de 40 ans (INCa, 2017).

Le dépistage joue un rôle majeur dans la prise en charge du mélanome, car le pronostic du cancer est directement lié à sa détection précoce et à la mise en place d'une thérapie adéquate. La recherche de mutation étant un processus qui peut demander du temps, sa mise en place de manière rapide, dès les premiers stades du mélanome, constitue un gain de chances pour la survie du patient.

B. Prise en charge du patient

Les nouvelles molécules de chimiothérapie, notamment les thérapies ciblées, ont permis l'essor des soins et des traitements ambulatoires, améliorant ainsi la qualité de vie des patients. Le pharmacien de ville se retrouve donc en première ligne pour assurer la dispensation et le suivi des médicaments : il est un acteur indispensable dans la prise en charge des patients, évaluant leur tolérance aux traitements et s'assurant de leur observance.

Pour mener à bien cette mission, le pharmacien se doit d'assurer sa formation continue. Cela lui permet notamment de se tenir informer des nouvelles molécules mises sur le marché, des nouvelles recommandations et contraintes de dispensation, et de parfaire ainsi l'initiation des traitements anticancéreux et leur suivi pluridisciplinaire.

Concernant le mélanome, la découverte de nouvelles molécules fait évoluer l'arsenal thérapeutique, ce qui bouleverse également les schémas décisionnels et les lignes directives suivies par les professionnels de Santé. Bien que, pour certains médecins et pharmaciens, cela puisse être une contrainte, le maintien d'une formation continue et la connaissance des dernières publications scientifiques s'avèrent nécessaires : cela permet une meilleure prise en charge du patient et une amélioration de sa qualité de vie.

1. Médicaments à surveillance renforcée

Après vingt ans de recherches et après avoir passé avec succès les phases II et III des études cliniques (efficacité prouvée et absence de toxicité majeure sur l'Homme et l'animal), le principe actif acquiert le statut de médicament et peut être commercialisé. Il entre alors en phase IV, celle de la Pharmacovigilance, où ces effets sont confirmés et sa toxicité à long terme évaluée (LEEM, 2010) (cf. Annexe 14).

Les récentes molécules mises sur le marché dans le traitement du mélanome (anticorps monoclonaux et inhibiteurs de protéines kinases) sont inscrites sur une liste des « médicaments à surveillance renforcée ».

Cette liste a été établie le 25 avril 2013 par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et est révisée tous les mois par le PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) (ANSM, 2013 ; ANSM, 2017).

L'inclusion des médicaments sur cette liste se fait selon plusieurs critères :

- Nouvelle substance active autorisée dans l'Union Européenne depuis le 1^{er} janvier 2011,
- Médicament biologique (vaccin ou dérivé du sang) dont l'expérience depuis la commercialisation est limitée,
- Autorisation conditionnelle (des données complémentaires doivent être fournies par le laboratoire) ou autorisation dans des conditions exceptionnelles (il existe des raisons particulières qui justifient un dossier incomplet par le laboratoire),
- Demandes d'études complémentaires pour recueillir des données sur l'utilisation prolongée ou sur un effet indésirable rare observé pendant les essais cliniques (ANSM, 2017).

L'inscription sur cette liste signifie que ces médicaments sont surveillés de manière plus étroite que les autres, notamment à cause d'un moindre recul d'expérience, du fait de leur mise sur le marché récente ou d'un manque de données sur leur utilisation à long terme (ANSM, 2013 ; ANSM, 2017)

Il faut savoir que les essais cliniques d'un médicament sont généralement réalisés sur un « faible nombre » de patients, comparés à son utilisation sur le plan mondial. Les patients sont sélectionnés selon certains critères et sont très surveillés, ce qui diffère de la réalité où il existe une très grande diversité au sein des patients traités, avec souvent d'autres traitements ou pathologies associées.

Dans ce contexte, une vigilance plus élargie et de plus longue durée doit être maintenue, en particulier devant la survenue possible d'effets indésirables jusqu'alors inconnus : on parle de pharmacovigilance. Elle est permanente et la déclaration d'effets iatrogènes peut être faite par le patient lui-même, ou de manière obligatoire par tout professionnel de Santé.

Au-delà des dix premières années de commercialisation, on considère connaître la quasi-totalité des données d'un médicament.

2. Dispensation du traitement

Dans un premier temps, le pharmacien s'assure de la recevabilité de l'ordonnance en vérifiant les identités du patient et du prescripteur (généraliste ou spécialiste, renouvellement ou prescription initiale hospitalière). Certains anticancéreux ne peuvent être prescrits que par des oncologues, et peuvent éventuellement être renouvelés par le médecin traitant.

Il vérifie également la posologie et le nombre de prises quotidiennes, tout en prenant en compte les éventuelles adaptations de doses.

Ensuite, selon le profil du patient et la présence ou non d'autres pathologies, le pharmacien doit s'assurer de l'absence de toute contre-indication et être en mesure de détecter de possibles interactions médicamenteuses. En plus de l'interrogatoire, il peut s'aider de l'historique informatique ou du Dossier Pharmaceutique (consultable à partir de la carte Vitale® par tout pharmacien en France)

Au moment de la dispensation, le pharmacien s'assure que la posologie et les moments de prise du médicament anticancéreux sont bien compris et rappelle les mises en garde du traitement. Il doit rappeler au patient l'importance d'être observant, et de respecter les délais nécessaires entre chaque prise. Le respect de ces délais assure une bonne efficacité et prévient l'apparition d'effets indésirables par accumulation de la molécule dans l'organisme. Ceci est valable pour tous les médicaments, notamment les anticancéreux, d'autant plus que tout écart pourrait entraîner une baisse d'efficacité et offrirait ainsi une opportunité à la tumeur de se développer.

En sachant cela, le patient devra prendre conscience des effets attendus et contraintes prévisibles de son traitement, et ne pas hésiter à demander l'avis de son médecin ou de son pharmacien devant la survenue d'un effet suspect, ou devant la prise concomitante d'un autre médicament ou produit de parapharmacie.

3. Suivi du patient

Lors du renouvellement de l'ordonnance, le pharmacien peut questionner le patient sur la conduite de son traitement et sur sa tolérance. Il évalue également l'observance du patient à travers l'historique des délivrances.

Il s'intéresse à tout oubli en essayant d'en comprendre les raisons et s'efforce d'apporter des solutions. Il reste attentif à la survenue de tout effet indésirable, notamment sur son intensité, sa fréquence et son impact sur la qualité de vie du patient. Il pourra le cas échéant en faire la déclaration au centre de pharmacovigilance.

Il existe des médicaments qui peuvent être facilement associés pour soigner divers symptômes dus ou non au traitement anticancéreux (diarrhée, constipation, etc...). En cas de persistance, le pharmacien peut réorienter le patient vers le médecin, qui pourra alors ajuster son traitement.

Le pharmacien est un maillon clé de la prise en charge multidisciplinaire des patients et reste un interlocuteur privilégié, de par sa proximité avec les personnes et sa disponibilité.

Lors des entretiens pharmaceutiques, il peut faire un bilan thérapeutique avec le patient, éclaircir avec lui des points spécifiques, et même l'aider sur le plan psychologique.

Conclusion

Il est établi que la metformine agit sur le métabolisme cellulaire à travers de nombreux « acteurs » et voies de signalisation, régulant ainsi la synthèse hépatique du glucose et potentialisant l'effet de l'insuline sur les cellules périphériques.

Ses effets biologiques curatifs et préventifs font de ce médicament un outil indispensable dans le traitement du diabète de type 2 et dans la prévention de comorbidités associées. En effet, ses actions sur la stéatose hépatique, le poids et les facteurs de risque cardiovasculaires, offrent une prise en charge globale de la maladie diabétique et de ses complications.

Toutefois, la multitude de protéines ciblées et la complexité des interactions moléculaires ne permettent toujours pas de définir avec certitude ses mécanismes d'action.

Les thérapies actuelles contre le cancer regroupent la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie conventionnelle, qui offrent des résultats acceptables mais au prix d'effets indésirables sévères, impactant psychologiquement et socialement le patient.

L'immunothérapie et les thérapies ciblées sont des alternatives intéressantes, car elles ciblent les cellules malignes tout en préservant les cellules saines environnantes. Les effets secondaires sont moindres et la qualité de vie du patient se trouve parfois améliorée.

Cependant, l'échappement thérapeutique, fréquemment rencontré dans ces traitements, restreint l'effet durable sur la maladie : à défaut d'obtenir une action curative, l'évolution de la maladie ne peut qu'être retardée...

Actuellement, l'immunothérapie et les thérapies ciblées constituent les principaux axes de recherches oncologiques.

Fort de ses avantages, la recherche sur le cancer a permis de démontrer que la metformine possède des effets anti-invasifs, antiprolifératifs, et inducteurs d'apoptose ou d'autophagie sur les cellules tumorales. Ces propriétés nourrissent ainsi l'espoir d'une utilisation future en tant qu'adjuvant aux traitements anticancéreux, et pourquoi pas, en monothérapie préventive dans des populations à risque.

Les recherches *in vitro* de l'action de la metformine sur les cellules du mélanome présentent des résultats encourageants, mais les données peu significatives des études prospectives *in vivo* émettent quant à elles des doutes. Peut-être existe-il des biais, qui devront être identifiés et corrigés.

Toutefois, une des principales difficultés au bon déroulement de ces études est que l'évolution rapide du mélanome contraint les patients à changer et à adapter leur traitement, pour lutter toujours et encore contre l'agressivité de la maladie, et prolonger au mieux leur qualité de vie.

A l'heure actuelle, les mécanismes moléculaires de la metformine nécessitent d'être étudiés afin de comprendre leurs différentes interactions, leurs limites, et ainsi améliorer la stratégie thérapeutique.

Les nombreuses études prospectives *in vivo* en cours permettront peut-être de confirmer les attentes des chercheurs, à moins qu'elles ne mettent en évidence de nouveaux obstacles à surmonter, ou de nouvelles pistes à explorer.

La recherche médicale est longue, laborieuse et emplit d'inconnues... Les chercheurs se doivent d'en découvrir les nombreux aspects pour les étudier et ainsi mettre au point de nouvelles armes thérapeutiques contre des maladies qui, elles, n'attendent pas...

Pour le mélanome, les recherches sur la metformine ne font que commencer, et celles-ci doivent être maintenues et approfondies devant les nombreux espoirs que cette molécule suscite...

Enfin, le pharmacien, par sa vigilance et sa proximité avec la population, est un acteur indispensable dans la sensibilisation aux dangers de l'exposition solaire, et dans le conseil de produits de photo-protection adéquats.

Par son professionnalisme et son attention, il constitue un professionnel de Santé clé pour le suivi et l'accompagnement des patients cancéreux, afin d'optimiser leur traitement et améliorer leur qualité de vie.

Annexes

Annexe 1 : Classification pTNM de l’AJCC (7^{ème} édition)

American Joint Committee on Cancer
Melanoma of the Skin Staging 7th EDITION

Definitions

Primary Tumor (T)

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

NOTE: a and b subcategories of T are assigned based on ulceration and number of mitoses per mm², as shown below:

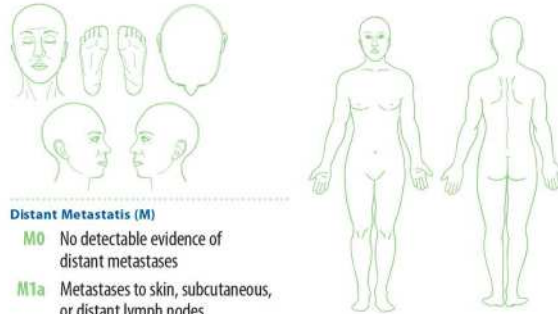
T CLASSIFICATION	THICKNESS (mm)	ULCERATION STATUS/MITOSSES
T1	≤1.0	a: w/o ulceration and mitosis <1/mm ² b: with ulceration or mitoses ≥1/mm ²
T2	1.01–2.0	a: w/o ulceration b: with ulceration
T3	2.01–4.0	a: w/o ulceration b: with ulceration
T4	>4.0	a: w/o ulceration b: with ulceration

Regional Lymph Nodes (N)

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

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

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



Distant Metastasis (M)

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

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

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

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS								
Clinical Staging ³				Pathologic Staging ⁴				
Stage 0	Tis	NO	MO	0	Tis	NO	MO	
Stage IA	T1a	NO	MO	IA	T1a	NO	MO	
Stage IB	T1b	NO	MO	IB	T1b	NO	MO	
	T2a	NO	MO		T2a	NO	MO	
Stage IIA	T2b	NO	MO	IIA	T2b	NO	MO	
	T3a	NO	MO		T3a	NO	MO	
Stage IIB	T3b	NO	MO	IIB	T3b	NO	MO	
	T4a	NO	MO		T4a	NO	MO	
Stage IIC	T4b	NO	MO	IIC	T4b	NO	MO	
Stage III	Any T	≥ N1	MO		IIIA	T1-4a	N1a	MO
				T1-4a		N2a	MO	
				T1-4b		N1a	MO	
				T1-4b		N2a	MO	
				T1-4a		N1b	MO	
				T1-4a		N2b	MO	
				T1-4a		N2c	MO	
				T1-4b		N1b	MO	
				T1-4b		N2b	MO	
				T1-4b		N2c	MO	
Stage IV	Any T	Any N	M1	IV	Any T	Any N	M1	

Notes

- ¹ Micrometastases are diagnosed after sentinel lymph node biopsy and completion lymphadenectomy (if performed).
- ² Macrometastases are defined as clinically detectable nodal metastases confirmed by therapeutic lymphadenectomy or when nodal metastasis exhibits gross extracapsular extension.
- ³ Clinical staging includes microstaging of the primary melanoma and clinical/radiologic evaluation for metastases. By convention, it should be used after complete excision of the primary melanoma with clinical assessment for regional and distant metastases.
- ⁴ Pathologic staging includes microstaging of the primary melanoma and pathologic information about the regional lymph nodes after partial or complete lymphadenectomy. Pathologic Stage 0 or Stage IA patients are the exception; they do not require pathologic evaluation of their lymph nodes.



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

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

Source : American Cancer Society, American Joint Committee on Cancer (2009)

Annexe 2 : Règle ABCDE

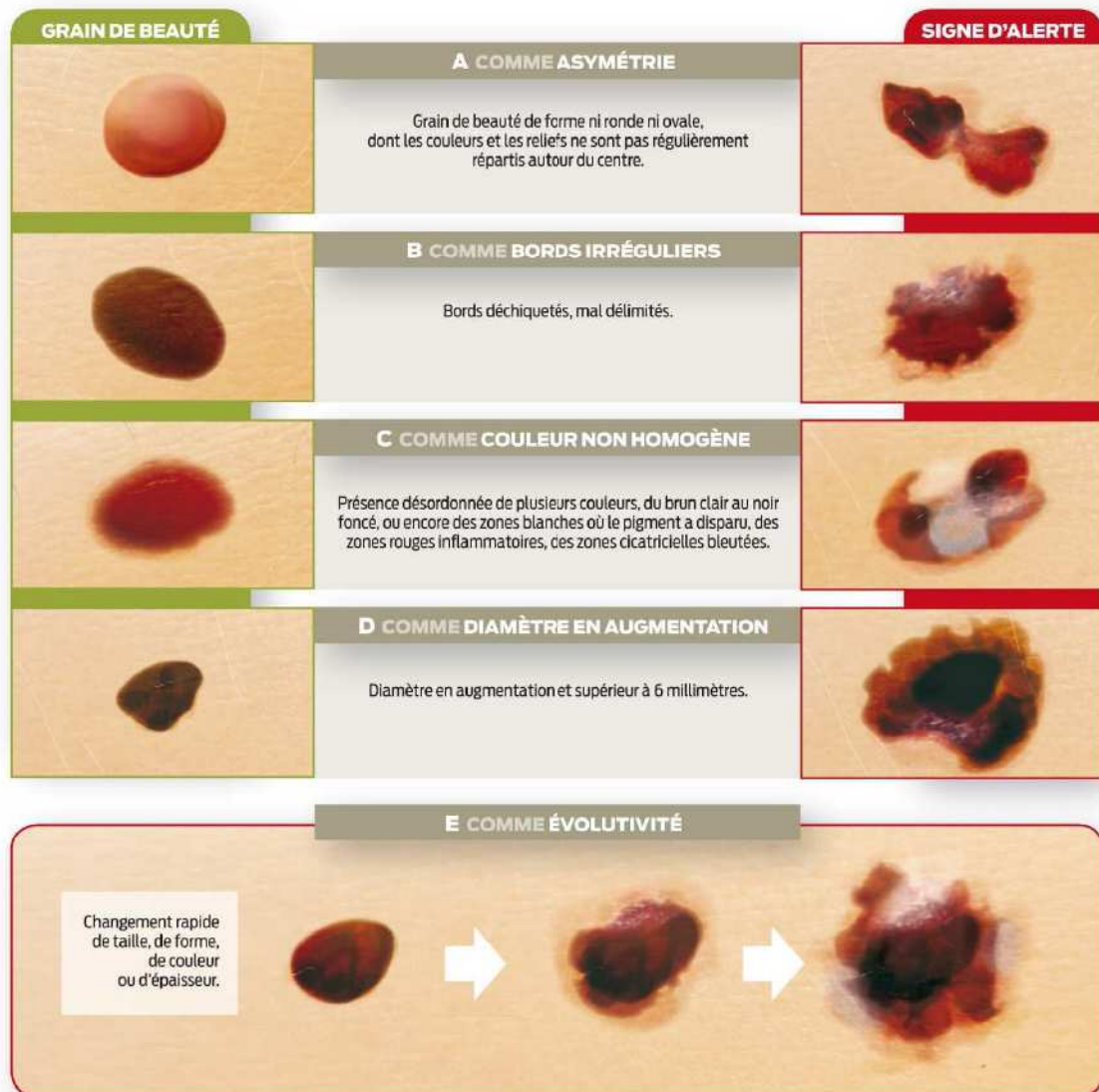


Figure 47 : Règle ABCDE

Source : © Pascal Marseaud – Haute Autorité de Santé, Institut National du Cancer (2017)

Tout mélanome débutant ne présente pas tous les critères ABCDE, dont les limites sont :

- La valeur de 6 mm correspond en réalité à un seuil statistique : il existe donc des mélanomes de moins de 6 mm de diamètre. Cependant la probabilité qu'il s'agisse d'un mélanome augmente avec la taille de la lésion. Les "petits" mélanomes sont moins souvent asymétriques et de couleur souvent plus homogène (généralement plus foncés).
- Les mélanomes nodulaires se présentent sous la forme d'une lésion surélevée, apparaissant et augmentant rapidement de taille, avec une couleur uniforme généralement rosée, plus rarement pigmentée ou rouge. Ces mélanomes ne sont donc concernés que par le critère E...
- Les mélanomes sous unguéaux, qui se manifestent sous la forme d'une bande pigmentée sur l'ongle, ou les mélanomes des enfants, qui sont le plus souvent non pigmentés, en relief et de couleur uniforme, ne peuvent être concernés par la règle ABCDE (Tsao, et al., 2015).

Toute évolution ou nouveau symptôme (croûtes, saignements, démangeaisons) est un signe de danger et doit conduire à une consultation médicale.

Annexe 3 : Mesure de l'épaisseur (indice de Breslow)

La mesure de l'épaisseur (en millimètres) selon la méthode de Breslow est la mesure de l'épaisseur maximum de la lésion depuis la couche granuleuse la plus haute située dans l'épiderme (ou depuis le fond d'une ulcération si la zone la plus épaisse est ulcérée) jusqu'à la cellule maligne la plus éloignée en profondeur.

Cette épaisseur ne correspond pas forcément à la zone la plus invasive de la tumeur. Les embols sont exclus, mais les îlots tumoraux séparés du corps principal de la tumeur sont compris (HAS, 2006).

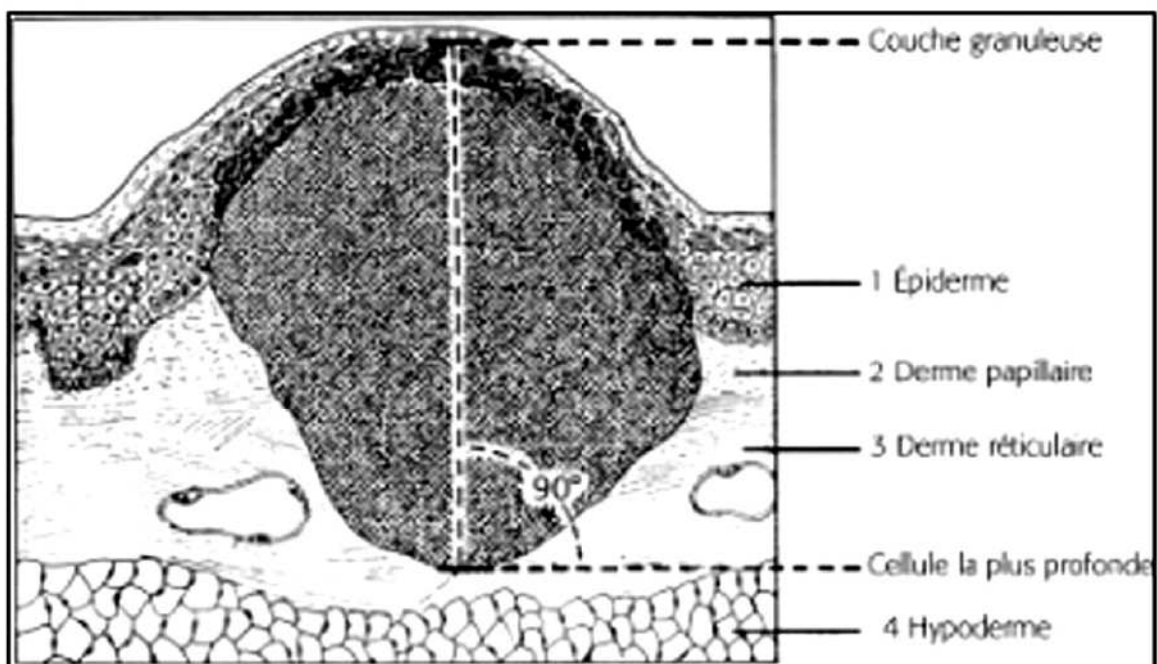


Figure 48 : Mesure de l'indice de Breslow
Adaptée de l'UMVF, 2017

Cette mesure s'effectue au microscope avec l'aide d'un micromètre oculaire, à partir d'une coupe histologique colorée standard.

Pour chaque grossissement, il est nécessaire de multiplier le nombre de divisions de l'échelle du micromètre par un coefficient multiplicateur spécifique.

L'épaisseur est exprimée en millimètres.

On ne mesure le Breslow que pour les mélanomes envahissant le derme et non pour les mélanomes *in situ* (HAS, 2012).

Annexe 4 : Réactions photochimiques induites par le rayonnement solaire

La pénétration de la lumière dans les cellules cutanées dépend de ses propriétés optiques et de son interaction avec la peau. Le rayonnement lumineux subit une réflexion directe et une réfraction à la surface de la peau ainsi qu'une diffusion. S'en suit une absorption et une transmission dans les couches cutanées respectives.

Les processus de diffusion, d'absorption et de transmission dépendent fortement de la longueur d'onde, de l'épaisseur de la couche de peau et de la structure de la peau (Hoffmann, et al., 2000).

La **réflexion** est essentiellement diffuse dans toutes les directions et s'exerce au niveau du *stratum corneum* de manière variée selon la longueur d'onde. Elle est importante dans les domaines du visible et de l'infrarouge mais modeste dans celui de l'ultraviolet. En effet, cette capacité à réfléchir les UV diminue rapidement avec la longueur d'onde : la réflexion des UV-A (315 à 400 nm) peut atteindre 12%, alors qu'elle n'est que d'environ 2,5% pour les UV-B (280 à 315 nm).

De plus, la réflexion va dépendre également des différents types de peau, notamment du phototype. On estime que 4 à 7% de la lumière visible est réfléchi par la surface de la peau, indépendamment de la longueur d'onde et de la couleur de la peau. La lumière restante est réfractée lorsqu'elle passe de l'air à la peau (Cader, et al., 1998 ; Lister, et al., 2012)

La **diffusion** décrit un changement de direction, de polarisation ou de phase de la lumière suite à un effet de surface. Les principales sources de diffusion de la lumière dans la peau sont les protéines filamenteuses, en particulier les kératines (constituant majeur de l'épiderme situé dans les mélanosomes), et le collagène qui est la principale protéine filamenteuse du derme (McGrath, et al., 2010).

La diffusion dépend de la longueur d'onde et explique ici la différence de coloration des nævi. En effet, les longueurs d'onde correspondant aux lumières bleue et verte seront arrêtées les premières et pénétreront donc moins que celle de la lumière rouge : les nævi pigmentés situés plus profondément dans la peau n'absorberont que la lumière rouge du spectre et apparaîtront donc d'une couleur plus bleutée que les nævi les plus superficiels (Kienle, et al., 1996 ; Lister, et al., 2012)

L'**absorption** correspond à la réduction de l'énergie lumineuse reçue.

Dans la peau, l'hémoglobine et la mélanine sont les deux composés dont l'absorption est la plus forte dans le spectre du visible.

L'**hémoglobine** adulte (Hb A), absorbeur dominant dans le derme, est une protéine composée de quatre chaînes polypeptidiques, dont chacune est liée à un hème (Berg, et al., 2015). Dans le spectre du visible, l'Hb A contient trois pics d'absorption distincts : le pic dominant est dans la région bleue du spectre et est appelé le pic de Soret ou la bande de Soret. Deux autres pics peuvent être distingués dans la région vert-jaune, entre 500 et 600 nm, qui, en combinaison avec la bande de Soret, font apparaître l'HbA en rouge et donnent ainsi la couleur au sang (Lister, et al., 2012).

Les mélanines, habituellement contenues dans l'épiderme, produisent un spectre d'absorption qui diminue graduellement du domaine de l'ultraviolet au domaine de l'infrarouge. Contrairement à l'hémoglobine, la variation et la complexité des mélanines font que leurs structures détaillées ne sont pas encore entièrement comprises (Riesz, 2007 ; Zonios, et al., 2008).

Une grande partie de l'absorption de la lumière peut également être attribuée aux chromophores, tels que la bilirubine et le carotène, les lipides et d'autres structures comme les noyaux cellulaires et les protéines filamenteuses (Lister, et al., 2012).

Enfin, la **transmission** correspond à la fraction du faisceau lumineux qui « échappe » aux quatre processus précédents et atteint les couches profondes de la peau : ce rayonnement va interagir avec les molécules et sera à l'origine des réactions photochimiques.

Les UV-A, qui possèdent une plus grande transmission par rapport aux UV-B, provoquera plus facilement des érythèmes. Le rayonnement infrarouge sera à l'origine lui de la sensation de chaleur (Hardy, et al., 1934 ; Hoffmann, et al., 2000 ; Lister, et al., 2012).

Cette notion de transmission explique les divergences entre spectre d'absorption *in vitro*, qui le plus souvent concerne tant les UV-B que les UV-A, et le spectre d'action *in vivo*, qui va exclure généralement les UV-B.

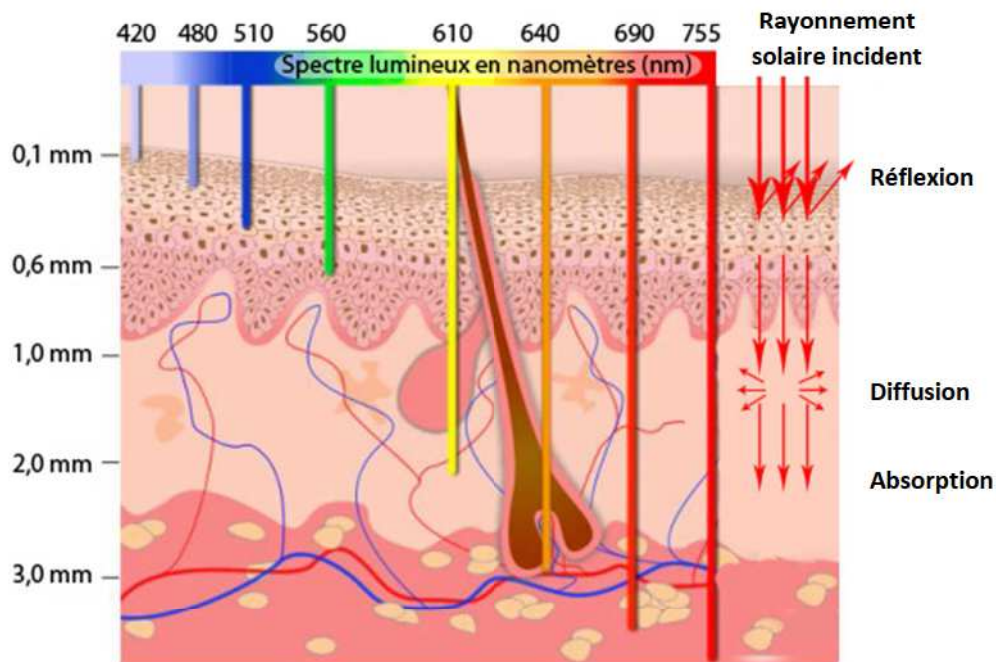


Figure 49 : Propagation de la lumière dans la peau et phénomènes optiques associés
 Propagation des différentes longueurs d'onde du spectre du visible à travers les différentes couches cutanées et phénomènes optiques observés lors de la pénétration des photons dans les cellules cutanées.
 Détails dans le texte. Adaptée de Lauters, 2012.

Annexe 5 : Effets biologiques du soleil sur les cellules cutanées

Synthèse de la vitamine D

L'exposition solaire, à travers les rayons UV-B, assure la synthèse de la vitamine D. Cette vitamine permet l'absorption du phosphore et du calcium, essentiels à la formation osseuse et au fonctionnement cellulaire (Springbett, et al., 2010).

Le rayonnement ultraviolet constitue la principale source de vitamine D, comblant près de 90 % des besoins (Sambandan, et al., 2011).

Amélioration de l'humeur (effet antidépresseur saisonnier)

L'influence des saisons sur l'évolution de certaines dépressions est connue et documentée depuis une trentaine d'année, et les études montrent que la période automne-hiver favorise une dépression saisonnière. Cela s'explique par une diminution de l'ensoleillement, associé à la neige et la chute des températures. Cette affection semble être plus sévère dans les régions situées loin de l'équateur.

L'efficacité d'une exposition solaire, ou de la luminothérapie, est prouvée mais son mécanisme d'action reste inconnu. Une stimulation sérotoninergique, voire dopaminergique, associé ou non à un effet placebo, semble probable (Meynadier, et al., 2008).

Une récente étude montra que le rayonnement ultraviolet sur les kératinocytes conduit à la production d'une β -endorphine opioïde, qui une fois libérée dans le système sanguin, peut atteindre des concentrations cérébrales suffisantes pour induire une amélioration de l'humeur (Juzeniene, et al., 2012).

L'érythème actinique

Correspondant cliniquement au bien connu « coup de soleil », l'érythème actinique est provoqué principalement par le rayonnement UV-B. D'énergie inférieure, les UV-A peuvent toutefois induire cet érythème quand les doses d'exposition sont mille fois supérieures à celles des UV-B, et même aggraver les effets induits par ces derniers (Leccia, 2008).

Au niveau macroscopique, les signes cutanés surviennent généralement après une période de latence de quelques heures et atteignent un pic maximal environ 24 heures après l'exposition. Selon l'intensité du rayonnement reçu à la surface de la peau, on peut observer des effets plus ou moins importants, bien connus de la population : brûlures, fièvre, maux de tête, malaise et bien-entendu déshydratation (Leccia, 2008).

Sur le plan histologique, l'érythème actinique est marqué par la présence de cellules dyskératosiques, appelées « *sunburn cells* », correspondant à des kératinocytes en apoptose. Cette mort cellulaire est induite par des mutations provoquées par le rayonnement ultraviolet au niveau des cellules cutanées superficielles et des vaisseaux. Quand la dose d'UV reçue est trop importante, les mutations deviennent irréversibles (Leccia, 2008 ; D'Orazio, et al., 2013).

Pigmentation cutanée et induction de la mélanogénèse

La mélanogénèse induite par le rayonnement solaire, plus connue sous le terme de « bronzage », représente la réponse de la peau contre l'exposition aux ultraviolets. Cette réponse est classée en trois catégories (Sklar, et al., 2013 ; Fajuyigbe, et al., 2016) :

- La pigmentation immédiate (IPD pour *immediate pigment darkening*),
- La pigmentation persistante (PPD pour *persistent pigment darkening*),
- La pigmentation retardée ou bronzage différé (DT ou *delayed tanning*)

Dans un premier temps, une pigmentation immédiate est induite par les UV-A et par les longueurs d'onde du violet et bleu (spectre du visible proche des ultraviolets). Cette pigmentation se présente sous forme d'une couleur gris-brunâtre et survient en quelques minutes par photo-oxydation, polymérisation et redistribution de mélanines préformées ou de précurseurs mélanogéniques (essentiellement eumélanines). Ce phénomène est réversible et s'étend sur un maximum de deux heures (Tadokoro, et al., 2005 ; Césarini, 2008 ; Fajuyigbe, et al., 2016).

Pour des expositions supérieures ou égales à 10 Joules/cm² d'UV-A, la pigmentation immédiate peut laisser place à une pigmentation persistante, qui peut persister pendant plusieurs jours, voire des semaines (Wolber, et al., 2008). A ce niveau, il s'agit essentiellement d'une redistribution et d'une migration des mélanosomes vers la surface cutanée (Coelho, et al., 2009 ; Juzeniene, et al., 2012).

Alors que les personnes pâles de peau (phototype I) ne bronzent presque pas, les phénomènes d'IPD et de PPD sont plus marqués chez les peaux plus sombres (Juzeniene, et al., 2012).

Par la suite, une pigmentation retardée, plus stable, apparaît à plus long terme. Celle-ci résulte du rayonnement UV-A et UV-B sur les cellules cutanées, et survient en moyenne au bout de 2 à 3 jours. L'exposition aux ultraviolets provoque de multiples phénomènes au sein des kératinocytes et des mélanocytes, comme l'activation de cascades enzymatiques, la stimulation de la synthèse de tyrosinases et de la mélanogénèse, l'augmentation du nombre de mélanocytes et de mélanosomes, ainsi que l'allongement des dendrites et l'accélération du transfert des mélanosomes aux kératinocytes (Césarini, 2008).

La pigmentation retardée induite par les UV-B offrirait une meilleure photo-protection contre l'érythème actinique et les dommages à l'ADN (Coelho, et al., 2013) par rapport aux pigmentations immédiate et persistante. Cela semble préoccupant face à une industrie du bronzage faisant la promotion des cabines à UV (principalement des sources d'UV-A). En croyant à tort à l'effet protecteur des UV-A, les clients s'exposent à un risque potentiel lors d'une exposition ultérieure aux UV solaires.

Souvent classée dans les effets néfastes par les autorités pour des raisons de prévention et de protection des individus, le « bronzage » est avant tout une réaction de l'organisme pour se protéger des rayonnements UV. Bien que l'exposition récréative puisse constituer une méthode de photo-protection cutanée et de lutte « naturelle » contre les effets néfastes du soleil à court terme, l'accumulation d'expositions fréquentes et prolongées s'avère extrêmement dangereuse sur le long terme.

Héliodermie ou vieillissement solaire

Le vieillissement cutané est déterminé par des facteurs génétiques et environnementaux. En effet, on distingue le vieillissement intrinsèque, résultant des atteintes liées à l'âge, et le vieillissement extrinsèque lié à l'environnement : soleil, tabac, pollution, etc...

L'héliodermie correspond alors à un vieillissement extrinsèque où l'exposition chronique aux rayonnements ultraviolets provoque des altérations bénignes au sein du derme et de l'épiderme. Ce vieillissement solaire se superpose au vieillissement intrinsèque au niveau des zones photo-exposées (Amblard, et al., 2008).

Au niveau histologique, de nombreux dommages apparaissent : dégradation des fibres de collagène, des fibres d'élastine, et perte de la capacité vasodilatatrice des vaisseaux sanguins. La dégradation du collagène et de l'élastine est liée à la formation d'une enzyme : la métalloprotéinase. Les cellules de l'épiderme (kératinocytes, mélanocytes, cellules de Langerhans), quant à elles, subissent des changements morphologiques et diminuent en nombre (Amblard, et al., 2008 ; Wang, et al., 2010).

Au niveau clinique, ces modifications histologiques induisent l'apparition de rides et de taches brunes à la surface de la peau, notamment au niveau du visage, des bras, des jambes et des mains. De plus, on observe une perte d'élasticité rendant la peau extrêmement fragile (Amblard, et al., 2008 ; Wang, et al., 2010).

Effets immunosuppresseurs

Certaines études sur l'animal montrent que le rayonnement UV-B posséderait un effet immunosuppresseur sur le système immunitaire cutané, ce qui expliquerait une tolérance et une promotion tumorale (Meunier, 2008). Les mécanismes mis en jeu seraient multiples et intriqués. Ceux-ci dépendraient du rayonnement lui-même (type, dose, exposition aiguë ou chronique) et de l'individu (phototype et facteurs génétiques). Les mécanismes sont encore mal élucidés, mais l'implication de lymphocytes T-régulateurs et de cellules dendritiques dans la tolérance immunitaire semble se confirmer (Breuer, et al., 2014).

Des études plus récentes ont confirmé que la suppression des défenses immunitaires, provoquée par le rayonnement ultraviolet, constitue un facteur de risque d'induction du cancer de la peau. De plus, les ultraviolets suppriment également la réponse immunitaire aux agents infectieux (Nghiem, et al., 2001).

Enfin, dans la prévention de cette immunosuppression, l'application d'un produit solaire comportant seulement un filtre aux UV-B s'avère inefficace comparé à un produit contenant à la fois des filtres UV-A et UV-B. Ces données suggèrent donc que le rayonnement UV-A pourrait également posséder un effet immunosuppresseur, renforçant ainsi la nécessité d'une photo-protection efficace au sein de la population (Nghiem, et al., 2001).

Héliothérapie et photothérapie

Plusieurs maladies cutanées humaines, comme le psoriasis et le vitiligo, peuvent être traitées par rayonnement solaire (héliothérapie) ou par rayonnement UV artificiel (photothérapie).

Le psoriasis, qui est une maladie cutanée inflammatoire, est caractérisé par une hyper-prolifération de kératinocytes. L'utilisation de la photothérapie UV-B permet l'inhibition de la prolifération cellulaire de manière transitoire, via l'induction de photo-produits d'ADN. Bien que les mécanismes d'action soient encore inconnus, l'efficacité thérapeutique de cette photothérapie semble principalement liée à ses propriétés antiprolifératives (Bulat, et al., 2011 ; Juzeniene, et al., 2012).

Récemment, des études ont montré que l'induction de la synthèse de la vitamine D par le rayonnement solaire constituait un second effet bénéfique sur le psoriasis. Ceci s'expliquerait par la présence de dérivés topiques de la vitamine D également efficaces (Osmancevic, et al., 2009 ; Sage, et al., 2010 ; Osmancevic, et al., 2010)

Le vitiligo, lui, est un trouble de dépigmentation de la peau, dû à la destruction de mélanocytes. Il semble que l'origine serait une combinaison d'effets génétiques, à la fois dans le système immunitaire et dans les mélanocytes (Boissy, et al., 2011).

La photothérapie permet ici de détruire les mélanocytes situés dans l'épiderme des patients atteints de la maladie, tandis que les mélanocytes présents dans les gaines des racines externes des follicules pileux sont préservés. Après traitement, la repigmentation peut être déclenchée par l'activation, la prolifération et la migration de ces mélanocytes vers l'épiderme, où ils forment alors des îlots de pigmentation (Juzeniene, et al., 2012).

De plus, les effets immunosuppresseurs de la photothérapie UV-B semblent également contribuer à la thérapie du psoriasis et du vitiligo, en inhibant les fonctions immunitaires cutanées (Mudigonda, et al., 2012).

Prévention cardiovasculaire

L'oxyde nitrique (NO) est un gaz qui possède de nombreux rôles au sein du corps humain, notamment dans la vasodilatation, la défense immunitaire, la neurotransmission, la régulation de la mort cellulaire (apoptose) et la motilité cellulaire. En raison de l'importance de ce gaz pour l'organisme, une régulation anormale de sa concentration induite par les UV peut affecter un certain nombre de processus biologiques importants (Juzeniene, et al., 2012).

De nombreuses études ont montré que le rayonnement UV-A, au niveau des cellules cutanées, permettait la production de NO et sa libération dans la circulation sanguine. Celui-ci peut alors être utilisé *in situ* dans la protection de la peau contre les dommages induits par le rayonnement solaire et contre l'activité anti-tumorale. Par sa libération dans la circulation, le NO peut permettre de réduire la pression artérielle, mais il peut aussi atteindre le système nerveux et influencer indirectement la transmission neuronale (Opländer, et al., 2009).

De plus, l'oxyde nitrique pourrait également avoir des effets antimicrobiens et être impliqué dans la cicatrisation cutanée (Suschek, et al., 2010 ; Morcos, et al., 2010).

Bien qu'il possède de nombreux effets bénéfiques, le NO peut s'avérer toxique et influencer des phénomènes comme la survenue d'érythème, d'une inflammation, le vieillissement prématuré et l'immunosuppression. Sa toxicité directe reste modeste, mais peut être grandement améliorée par des réactions avec le superoxyde ($O_2 \bullet^-$) pour former le puissant oxydant peroxynitrite (ONOO-), qui peut favoriser les dommages oxydatifs des vaisseaux sanguins et de la peau. (juze)

Photo-génotoxicité

Lors d'une exposition solaire, les rayonnements UV-A et UV-B sont susceptibles d'être absorbés par différents chromophores présents dans la peau : ADN, ARN, protéines, lipides et acides aminés aromatiques. Cette absorption provoque alors des modifications à la fois structurelles et fonctionnelles de certaines cellules (Gonzalez, et al., 2008 ; D'Orazio, et al., 2013).

Le rayonnement UV-B est le plus énergétique et induit des réactions photochimiques sur l'ADN, au niveau des liaisons entre bases nucléiques adjacentes. Les bases thymine et cytosine (bases pyrimidiques) sont les cibles privilégiées : il y a formation de dimères de type cyclobutane (Césarini, 2008 ; Gonzalez, et al., 2008 ; Wang, et al., 2010).

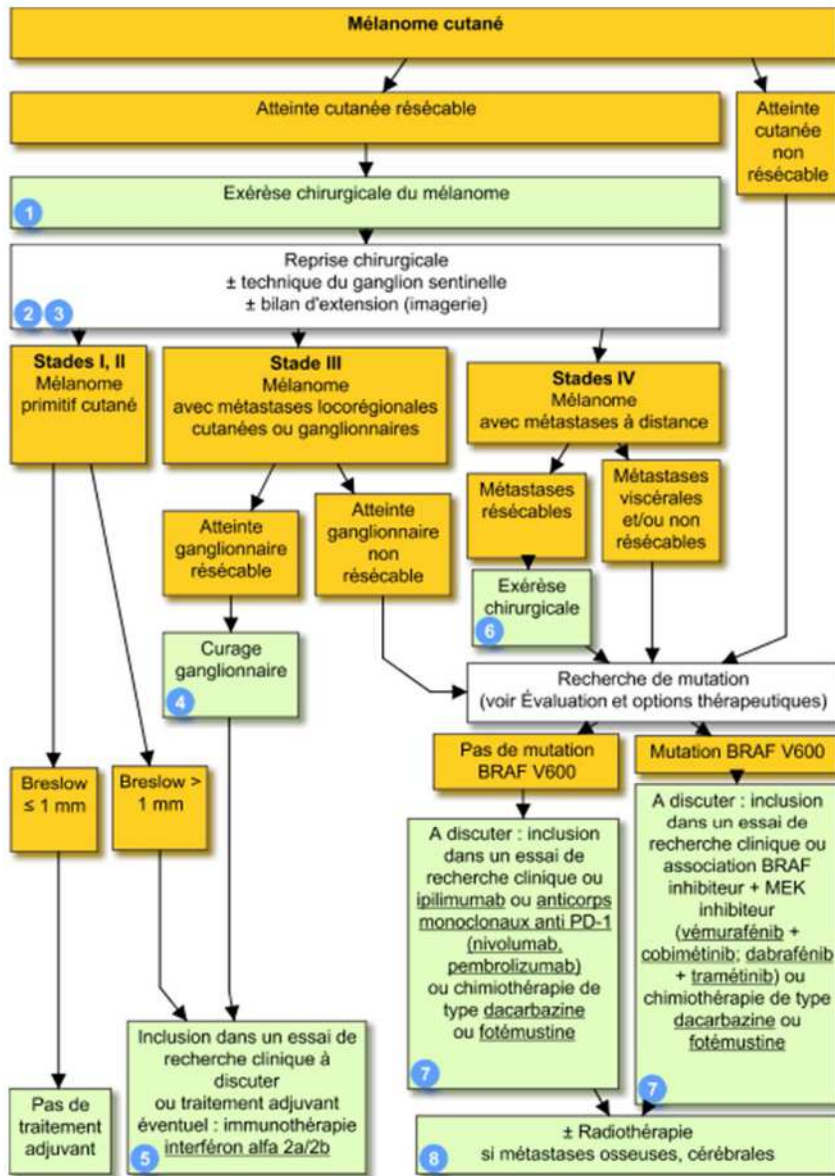
Les UV-A, quant à eux, provoquent un stress oxydatif et entraînent la production d'ERO (Espèces Réactives Oxygénées). Les ERO sont susceptibles de former un oxygène singulet, molécule responsable de nombreux dommages tels que l'apparition de radicaux libres, de rupture des brins d'ADN, et de lésions au niveau des protéines (Wang, et al., 2010 ; D'Orazio, et al., 2013).

Photocarcinogenèse cutané

Les photons du rayonnement ultraviolet, venant du soleil ou de sources artificielles, provoquent une multitude de phénomènes impliqués dans la formation des cancers cutanés, dont la plupart ont été développés précédemment (cf. Titre II : Le mélanome).

L'exposition solaire reste le principal facteur impliqué dans la survenue de ces cancers, dont les principaux sont les carcinomes basocellulaires, les carcinomes épidermoïdes et les mélanomes (Leccia, 2008).

Annexe 6 : Prise en charge du mélanome cutané (arbre décisionnel)

① **Traitement chirurgical :**

Le traitement du mélanome est essentiellement chirurgical. Les marges d'exérèse doivent être adaptées à l'épaisseur du mélanome (en mm) ou indice de Breslow (VIDAL, 2017).

② **Reprise et ganglion sentinelle :**

L'exérèse du ganglion sentinelle peut être indiquée en cas de mélanome > 1 mm d'épaisseur ou ulcéré. Cette option est à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) (VIDAL, 2017).

③ **Bilan d'extension :**

Le bilan d'imagerie repose au cas par cas sur l'échographie ganglionnaire locorégionale de la zone de drainage, la tomodensitométrie cervico-thoracique, abdomino-pelvienne et cérébrale, éventuellement une échographie hépatique ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) ou un pet-scanner. Ce bilan permet en partie de déterminer le statut pTNM (stade du mélanome) et ainsi d'orienter la stratégie thérapeutique (VIDAL, 2017).

④ **Curage ganglionnaire :**

En cas d'atteinte ganglionnaire résecable (stade III), le curage ganglionnaire est le traitement standard.

En revanche, le curage ganglionnaire prophylactique systématique est contre-indiqué (VIDAL, 2017).

Figure 50 : Arbre décisionnel de la prise en charge du mélanome cutané

Adaptée de VIDAL, 2017.

⑤ **Immunothérapie par interféron alfa :**

Elle peut se discuter en traitement adjuvant des mélanomes à haut risque de récurrence, en RCP (VIDAL, 2017).

⑥ **Traitement chirurgical des métastases :**

L'exérèse chirurgicale doit être systématiquement discutée (VIDAL, 2017).

⑦ **Traitement des mélanomes avec atteinte cutanée ou ganglionnaire non résecable ou avec métastase viscérale :**

Thérapie ciblée, immunothérapie, inclusion dans un essai, chimiothérapie peuvent être proposées. Des anticorps monoclonaux anti-PD1 et des inhibiteurs de protéine kinase BRAF et MEK sont disponibles (VIDAL, 2017).

⑧ **Radiothérapie :**

Elle peut être utilisée en traitement adjuvant après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire d'oncologie. Elle est le traitement standard des métastases osseuses symptomatiques, éventuellement associée à la chimiothérapie ou à la chirurgie.

Elle peut également être utilisée seule ou après exérèse des métastases cérébrales (VIDAL, 2017).

Traitement du mélanome métastatique par la metformine : un nouvel espoir ?

Annexe 7 : *iSkin*, l'application médicale d'aide à la prise en charge et au suivi des patients

L'application *iSkin* est un projet mené par l'action « Ensemble contre le Mélanome » et l'institut Gustave Roussy, 1^{er} centre européen de lutte contre le cancer. Elle a pour but d'aider le patient à prévenir et dépister le mélanome, en lien avec son dermatologue (*iSkin*, 2017).



Source : © *iSkin*

iSkin

Cartographie

L'outil de prévention indispensable

Pour faciliter le suivi par le dermatologue, les patients pourront prendre régulièrement des clichés de leurs grains de beauté.

La fonction "Rappel", programmée selon une fréquence établie par le médecin, permet de rappeler au patient la nécessité de prendre de nouveaux clichés.

De plus, *iSkin* permet de partager facilement ces prises de vues avec le dermatologue, qui possédera ainsi une série complète de photos d'un point précis.

Essais cliniques

Un espace Patient/Médecin sur mesure

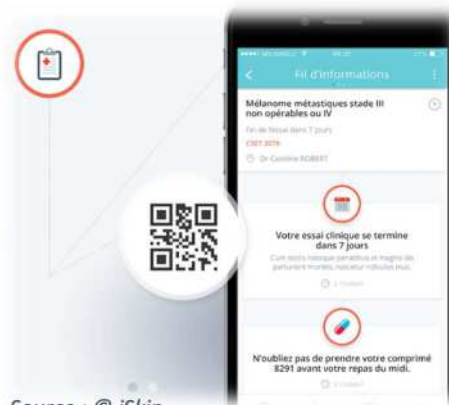
iSkin travaille actuellement à la simplification des échanges entre les patients et les équipes médicales :

L'ensemble des essais cliniques en cours sur le territoire y seront répertoriés.

Le patient échangera facilement avec l'équipe médicale grâce à la messagerie instantanée et l'espace de stockage de documents.

Les rendez-vous seront pris plus facilement via l'agenda partagé avec l'équipe médicale.

L'application permettra également de rappeler au patient la prise régulière des comprimés ou actes divers.



Source : © *iSkin*



Source : © *iSkin*

Les données sont cryptées et stockées dans un serveur sécurisé présent chez un hébergeur Français agréé pour le stockage de données de santé (HADS) par le Ministère des Affaires sociales et de la Santé.

Dermatologues

Trouvez un spécialiste près de chez vous !

iSkin permet de localiser les dermatologues à proximité, en les visualisant directement sur la carte ou sous forme de liste.

L'application propose de prendre directement contact avec le dermatologue et de tracer un itinéraire vers son cabinet quel que soit le moyen de transport.



GUSTAVE ROUSSY
CANCER CAMPUS
GRAND PARIS

Traitement du mélanome métastatique par la metformine : un nouvel espoir ?

LAMBERT Frédéric – Faculté des Sciences pharmaceutiques et biologiques de Rennes – 05 décembre 2017

Annexe 8 : Description botanique du Galéga officinal et usages
par Pietro Andrea Matthioli

440

Discorsi del Mattioli

GALEGA, OVVERO RUTA CAPRARIA.



Ruta salvatica d'altra specie scritta da Galieno.

Ruta Capraria, e sue virtù.

Virtù della Ruta Capraria.

delle facultà dei semplici assolutamente Moli, così dicendo: Questo chiamano alcuni Ruta salvatica, alcuni Armala, i Siri Besafa, e i Cappadoci Moli, per avere ella la radice nera, e il fiore latteo. E' la facultà sua composta di sottili parti, è calda nel terzo grado, e però incide, e digerisce i grossi umori, e fa urinare. Al che per quanto se ne vede, conferisce parimente l'altra Ruta, la quale crederci, che senza riprensione alcuna pote sfero usare gli Speciali, ogni volta che la troveranno nei composti medicinali. Hanno ritrovato i moderni un'altra specie di Ruta, la quale chiamano Capraria, chiamata da alcuni Galega, e volgarmente da noi in Toscana Lavafene, la quale nasce volentieri in su gli argini de' fossi, con gamba lungo un piede, e mezzo, e qualche volta maggiore, e ramolo, nella quale sono le foglie lunghette, e grassette, le quali stanno attaccate ai ramicelli, ovvero picciuoli da ogni banda dodici, ovvero undici, come nella Vecchia. Produce i fiori in cima, che nel bianco porporeggiano, dai quali nascono alcune Silique lunghe, ove si ferra dentro il seme. Ha questa pianta virtù grandissima, e maravigliosa contra la peste; imperocchè posso affermar io, che molti sono stati preservati, che ogni giorno hanno mangiata questa erba cruda nella insalata; e altri cotta nelle minestre, o nel brodo della carne; e altri ne hanno cavato il succo, e bevutolo ogni giorno a digiuno col Vino. Vale oltre ciò non solamente contra i veleni, e massime dei Serpenti, mangiandoli, e impiastrandoli in su'l male. Lodanla alcuni altri per la epilefia de' fanciulli, dandogli a bere mezza oncia del suo succo. Dassi utilmente il succo dell'erba a bere alla misura d'un cucchiajo per ammazzare i vermini del corpo. Fa il medesimo l'erba fitta nella padella con Olio di Mandorle amare, ovvero di seme di Lino, e poi messa sopra il ventre. Dassi con giovamento grande a bere il succo agli ammorbatì nel principio, ovveroamente la decozione dell'erba fatta nell'Aceto, con un poco

A di Teriaca, e di Bolo Armeno. Ma bisogna procurare di far subito sudare il paziente. Giova questo medesimo parimente nelle febbri pestilenziali, e nelle petecchie, e massimamente dandosene a bere la decozione fatta nell'acqua con Cardo benedetto, radici di Tormentilla, e Bolo Armeno; le quali facultà sono proprie, e occulte di questa virtuosissima pianta. Ma è però da sapere, che non è questa Galega la Polemonia di Dioscoride, come si pensano alcuni, anzi assai diversa si conosce da quella, come nel quarto libro al proprio luogo a bastanza diremo. Chiamano la Ruta salvatica i Greci Ριθυων κίπρω: i Latini Ruta sylvestris; e gli Arabi Harmel.

Del Moli. Cap. 49.

Il Moli ha frondi di Gramigna ma più larghe, e sparse per terra. Produce i fiori bianchi, simili a quelli delle Viole bianche, ma minori, uguali a quelli delle purplee. Il fusto è bianco, alto quattro gomiti nelle cui sommità è alcuna similitudine d'aglio. Ha la radice picciola, e bulbosa: utile maravigliosamente per la matrice aperta, mettendosi trita con unguento Irino nei pessoli.

C

M O L I.



E

Fece del Moli menzione Teofrasto al 15. capo del nono libro dell'istoria delle piante, così dicendo: Il Moli nasce appresso a Feneo, e parimente (come scrisse Omero) appresso a Cilene, con radice tonda, simile alla Cipolla, e frondi simili alla Scilla. Vale il suo uso contra i potentissimi incanti: ma non è così malagevole da cavarli, come dice Omero. Scrisse parimente Plinio al quarto cap. del 25. libro in questo modo: Lodatissima tra tutte le erbe è quella, che pensa Omero esser chiamata Moli da gli Dei, di cui si dice esser stato l'inventore Mercurio, valorosissima contra le grandi incantazioni. Dicono, che nasce attorno Feneo, e in Cilene d'Arcadia. Ha quella specie, che scrive Omero, la radice tonda, e nera, come una Cipolla, e le frondi di Scilla; ma è mala-

Figure 51 : Extrait des « Discorsi di M. Pietro Andrea Mattioli » (1744) sur le galéga

Copie traduite de l'œuvre originale de Petri Andreae Matthioli (écrite en 1554) et s'intitulant « I discorsi di M. Pietro Andrea Matthioli sanese, medico cesareo, ... nei sei libri di Pedacio Dioscoride Anazarbeo della materia medicinale » Cette traduction en italien fût publiée en 1743 par l'Etude de Padoue et imprimée par Niccolò Pezzana en 1744.

Traitement du mélanome métastatique par la metformine : un nouvel espoir ?

LAMBERT Frédéric – Faculté des Sciences pharmaceutiques et biologiques de Rennes – 05 décembre 2017

Retranscription en italien du texte de la figure 51 :

« Hanno ritrovato i moderni un'altra specie di Ruta, la quale chiamano Capraria, chiamata da alcuni Galega, e volgarmente da noi in Toscana Lavanese, la quale nasce volentieri in su gli argini de' fossi, con gambo lungo un piede, e mezzo, e qualche volta maggiore, e ramola, nella quale fono le foglie lunghette, e grassette, le quali stanno attaccate ai ramolcelli, ovvero picciuoli da ogni banda dodici, ovvero undici, come nella Vecchia. Produce i fiori in cima, che nel bianco proporeggiano, dai quali nascono alcune Silique lunghe, ove si serra dentro il seme. Ha questa pianta virtù grandissima, e maravigliosa contra la peste; imperocchè posso affermar io, che molti sono stati preservati, che ogni giorno hanno mangiata questa erba cruda nelle insalate; e altri cotta nelle minestre, o nel brodo della carne; e altri ne hanno cavato il succo, e bevuto ogni giorno a digiuno col vino. Vale oltre cio non solamente contra i veleni, e madime dei serpenti, mangiandosi, e impiastandosi in fu'l male. Lolanai alcuni altri per la epilessia de' fancuilli, dandogli a bere mezza oncia del suo succo. Dassi utilmente il succo dell'erba a bere alla misura d'un cucchiajo per ammazzare i vermini del corpo. Fa il medesimo l'erba fritta nella padella con olio di mandarle amare, ovvero di seme di Lino, e poi messa sopra il ventre. Dassi con giuovimento grande a bere il succo agli ammorbati nel principio, ovvero la decozione dell'erba fatta nell'Aceto, con un poco di teriaca, e di bolo armeno. Ma bisogna procurare di far subito sudare il paziente. Giova questo medesimo parimente nelle febbri pestilenziali, e nelle pectchie, e massimamente dandosene a bere la decozione fatta nell'acqua con Cardo benedetto, radici di Tormentilla, e Bolo Armeno; le quali facultà sono proprie, e occulte di questa virtuosissima pianta. Ma è pero da sapere, che non è questa Galega la Polomonia di Dioscoride, come si pensano alcuni, anzi assai diversa si conosce da quella, come nel quarto libro al proprio luogo a bastanza diremo. »

Traduction en français, sans réarrangement syntaxique, du texte de la figure 51 :

« Ils ont trouvé les modernes une autre espèce de Ruta, qu'ils appellent Capraria, appelée par certains Galega, et vulgairement par chez nous en Toscane Lavanese, celle-ci née volontairement sur les dunes de fossés, avec une tige d'un pied et demi, et parfois plus grand et une branche, dans laquelle les feuilles sont longues et herbeuses, lesquelles sont attachées aux rameaux, ou pétioles par groupe de douze, ou de onze, comme dans la Vecchia. Il produit les fleurs en cime, blanches virant au pourpre, d'où naissent de longues siliques, où se trouve le germe. Cette plante a une grande vertu, et merveilleuse contre la peste ; car je peux affirmer que beaucoup ont été préservés, que chaque jour ils ont mangé cette herbe crue en salade ; et d'autres cuite dans des soupes ou dans un bouillon de viande ; et d'autres en extraient le jus et le buvaient tous les jours avec du vin. Cela ne vaut pas seulement contre les poisons, et surtout des serpents, en mangeant et en plongeant dans le mal. D'autres l'utilise pour l'épilepsie de Fancuilli, en lui donnant une demi-once de son jus. Donnez-leur utilement une mesure d'une cuillère de jus de l'herbe pour tuer les vers du corps. Faire la même chose avec l'herbe frit dans la poêle avec de l'huile d'amande amère, ou des graines de Lino, puis le mettre sur le ventre. Donnez-leur avec grande joie à boire au début le jus ramolli, ou vraiment la décoction d'herbe faite dans le vinaigre, avec un peu de Teriaca [Thériaque], et du bol d'Arménie. Mais il est nécessaire de faire suer le patient immédiatement. Ce même principe s'applique aux fièvres pestilentielles et dans les pectchies, en donnant surtout à boire la décoction faite dans l'eau avec du chardon béni [Centaurea benedicta], des racines de Potentille dressée [Potentilla erecta] et du bol d'Arménie ; Ces facultés sont propres et occultes à cette plante vertueuse. Mais il faut savoir que Galega n'est pas la Polomonia di Dioscoride [Polemonium], comme certains le pensent, assez différent de ce que l'on sait, comme dans le quatrième livre où nous en dirons assez. »

1La Polémoine ou Polemonium a été décrit par Pedanius Dioscoride, médecin, pharmacologue et botaniste grec.

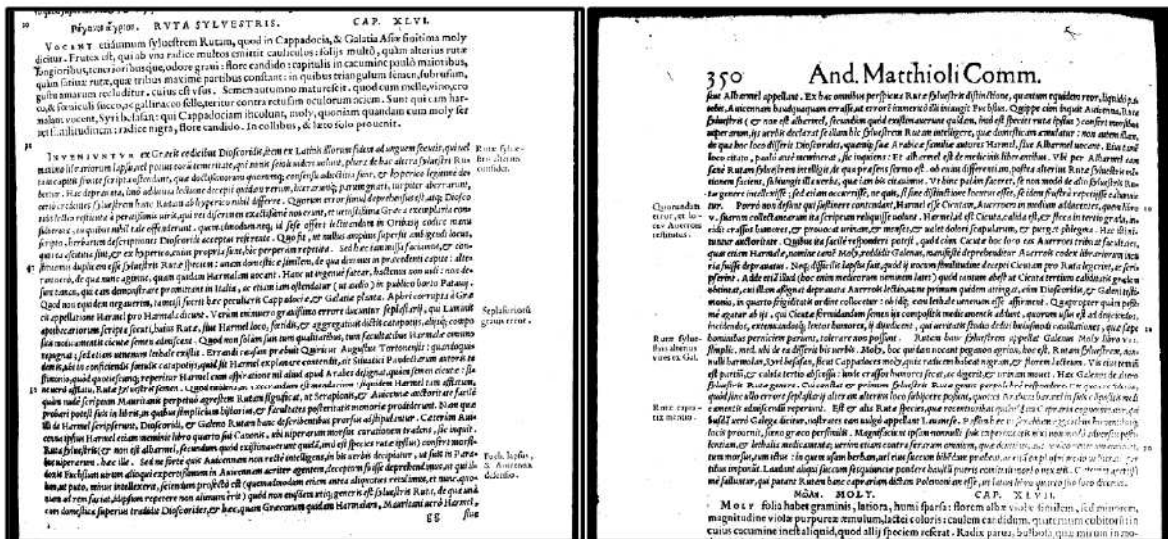


Figure 52 : Extrait de « Commentarii, in Libros sex Pedacii Dioscoridis » (1554) sur le galéga

Œuvre originale de Petri Andreae Matthioli, écrite en 1554 en langue latine et s'intitulant « Commentarii, in Libros sex Pedacii Dioscoridis Anazarbei, et Materia Medica, Adjectis quàm plurimisque plantarum & animalium imaginibus, eodem autore »

Annexe 9 : *Galega officinalis****Galega officinalis*, ou Galéga officinal**

Hauteur : de 50 cm à 1,20 mètre

Floraison : Juillet – Août

Habitat : Prés, ruisseaux, endroits incultes

Répartition : Europe centrale et méridionale ;
Asie occidentale

Utilisations : Fourrage, ornement
Parfois comme galacto-stimulant



Figure 53 : *Galega officinalis*

© Tinguy, 2013 ; Biopix 2017

Description botanique

Il s'agit d'une plante vivace (subsiste l'hiver), herbacée (non ligneuse), glabre (sans poils), dressée et croissant en touffes. Elle possède des fleurs comportant des étamines et un pistil (Bonnier, et al., 1986 ; Tela Botanica, 2017).

Feuille :

Les feuilles sont imparipennées, avec 11 à 19 folioles qui sont 6 à 8 fois plus longues que larges. Les folioles sont acuminées (se terminent brusquement par une pointe) et de forme oblongue ou lancéolée. Les stipules sont libres, très aiguës, écartées ou renversées (Bonnier, et al., 1986).

Organisation florale :

L'inflorescence est en grappes très allongées, retombantes et plus longues que les feuilles voisines. La fleur est zygomorphe, hermaphrodite, de couleur bleuâtre à violet pâle ou blanche. Elle est pentacyclique (type 5), pentamère et possède 2 enveloppes (calice et corolle) de couleur et de consistance différente. Sa formule florale est :

•|• (5S), 3+(2)P, 1+(9)E, 1C

(5 sépales soudés, 5 pétales dont 2 soudés, 10 étamines dont 9 soudées, 1 carpelle)

Le calice est glabre, en cloche et bossu à la base. Il est constitué de 5 sépales soudés (on parle de calice gamosépale) et forme un tube dressé avec 5 dents aux extrémités.

La corolle est dite papilionacée (caractéristique de la famille des Fabacées) : elle est irrégulière et se compose d'un pétale supérieur (l'étendard), 2 pétales de côtés (les ailes) et 2 pétales inférieurs soudés (la carène). L'étendard est dressé, oblong, très développé, dépassant les ailes et égalant la carène subaiguë.

Les étamines sont diadelphes (soudées en 2 groupes), où 9 étamines sont soudées entre-elles et la 10ème reste libre (Lestiboudois, 1827 ; Bonnier, et al., 1986).

Fruit :

Il s'agit d'une gousse longue et linéaire de 2-3 cm, sans crêtes saillantes ni épines, bosselée, glabre, et s'ouvrant par 2 valves (Bonnier, et al., 1986 ; Tela Botanica, 2017).

Particularité : Il existe une symbiose entre les plantes Fabacées et des bactéries, où ces dernières fournissent en substrat azoté la plante, en échange des sucres qu'elle fabrique. C'est pourquoi ces plantes sont souvent utilisées pour enrichir les sols cultivables (Bonnier, et al., 1986).

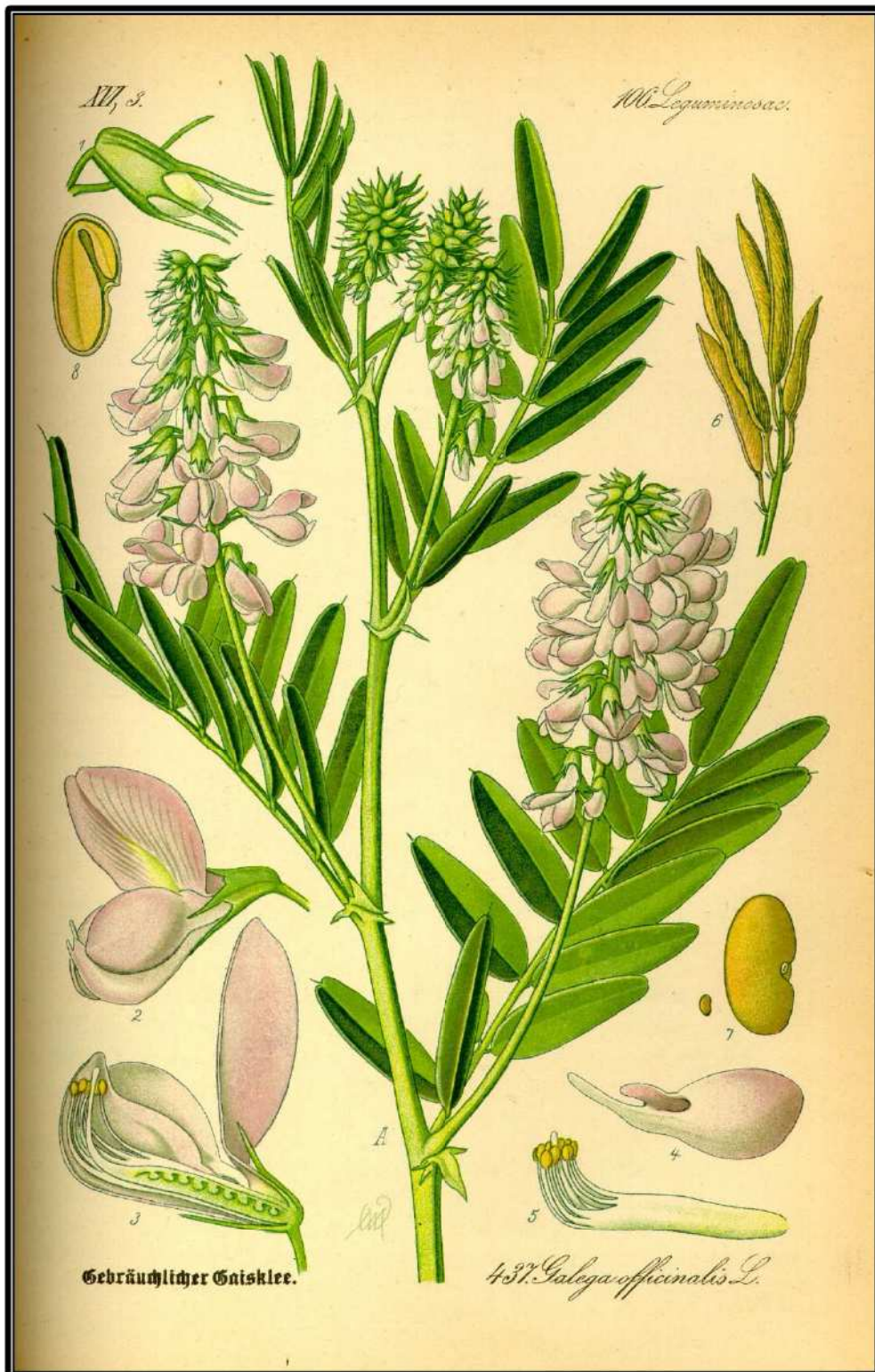


Figure 54 : Planche botanique de *Galega officinalis*
 Détails dans le texte. Adaptée de Thomé, 1885.

Classification selon la 4^{ème} version de l'Angiosperms Phylogeny Group (APG IV, 2016) :

<i>Regnum</i> (Règne) – <i>Plantae</i>	
<i>Subregnum</i> (Sous-règne) – <i>Streptophyta</i>	
<i>Superdivisio</i> (Super-Division) – <i>Embryophyta</i>	(Plantes terrestres)
<i>Divisio</i> (Division) – <i>Tracheophyta</i>	(Plantes vasculaires)
<i>Subdivisio</i> (Sous-division) – <i>Spermatophytina</i>	(Plantes à graines)
<i>Cladum</i> (Clade) – <i>Angiospermae</i>	(Plantes à fleurs et fruit protégeant la graine)
<i>Cladum</i> – <i>Mesangiospermae</i> (<i>angiospermae nucleus</i>)	
<i>Cladum</i> – <i>Eudicotidae</i>	(Pollen à 3 colpi)
<i>Cladum</i> – <i>Eudicotidae nucleus</i>	
<i>Cladum</i> – <i>Pentapetalae</i>	(Fleur pentacyclique et pentamère – 5 pétales)
<i>Cladum</i> – <i>Superrosidae</i>	
<i>Cladum</i> – <i>Rosidae</i>	(Plantes dialypétales disciflores, étamines libres, ovule bitégumenté et crassinucellé)
<i>Cladum</i> – <i>Fabidae</i>	
<i>Ordo</i> (Ordre) – <i>Fabales</i>	
	(Feuille composée, pennée ou imparipennée et stipulée, fruit est une gousse, 1 seul carpelle)
<i>Familia</i> (Famille) – <i>Fabaceae</i> (<i>Papilionoideae</i>)	
	(Inflorescence en grappe, fleur zygomorphe, corolle avec carène et étendard)
<i>Tribus</i> (Tribu) – <i>Galegeae</i>	
<i>Genus</i> (Genre) – <i>Galega</i> L.	
	Nom binominal : <i>Galega officinalis</i> L., 1753

Noms vernaculaires :

France : Galéga officinal, « Lilas d'Espagne », « Lavanèse », « Capragine », « Rue des chèvres », « Sainfoin d'Espagne », « Faux indigo ».

Autres : « Goat's-rue » (anglais), « Echte Geißraute » (allemand), Γαλέγκα η φαρμακευτική (grec), « Arruda-caprária » (portugais), « Ruda cabruna » (espagnol), « Professor-weed » (américain).
(Euro+Med Plantbase, 2011)

⇒ L'appellation « Sainfoin d'Espagne » est un nom dérivé du genre *Onobrychis* (sainfoin) dont certaines espèces sont cultivées comme plantes fourragères. Ce terme provient de l'excessive louange que l'on a donnée à cette plante, à cause de sa vertu médicinale et sa capacité à engraisser le bétail (TLFi, 2017).

⇒ L'appellation « Faux indigo » est issue du vocabulaire du teinturier, et correspond au « galéga des teintureries » (D'Alberti de Villeneuve, 1835). En effet, l'une des espèces de galéga était utilisée dans cette industrie pour obtenir une teinture bleue « plus belle que celle de l'indigo » (Riffault, et al., 1860).

En teinturerie, le galéga pouvait d'ailleurs être confondu avec l'indigotier (*Indigofera tinctoria*) ou « indigo », dont les fleurs d'un violet plus intense fournissent la couleur bleue du même nom. Appartenant également à la famille des Fabacées, cet arbuste est issu des régions chaudes tropicales d'Asie et d'Afrique.

De plus, l'usage du terme « Faux indigo » amène une deuxième confusion, notamment avec le genre *Amorpha*. En effet, les branches feuillues d'une des espèces, l'*Amorpha fruticosa* ou « Faux-indigo » (écrit ici avec un trait d'union entre les 2 mots) permettait aussi d'obtenir un colorant bleu très similaire à l'indigo. Ces plantes Fabacées, originaires d'Amérique du Nord, étaient utilisées dans l'industrie textile américaine du fait de leur bonne tolérance au climat de la Caroline du Sud (Adrosko, 1968 ; Brunello, 1973 ; Neumüller, et al., 2017).

Annexe 10 : Protonation et tautomères de la metformine

Selon le potentiel hydrogène (pH) d'une solution, les molécules peuvent se trouver sous des formes protonées ou déprotonées. Selon la valeur du pH, ces formes peuvent coexister en différentes proportions. La constante d'acidité K_a est ici une constante d'équilibre de la réaction de dissociation, pouvant s'exprimer sous une écriture logarithmique, notée pK_a .

Selon l'équation de Henderson-Hasselbalch, quand le pH du milieu est égal au pK_a , les concentrations des formes « acide » et « base conjuguée » sont égales (ou « base » et « acide conjugué » dans le cas de la metformine qui est une molécule basique).

$$\text{Equation de Henderson-Hasselbalch : } pH = pK_a + \log \left\{ \frac{[Base]}{[Acide]} \right\}$$

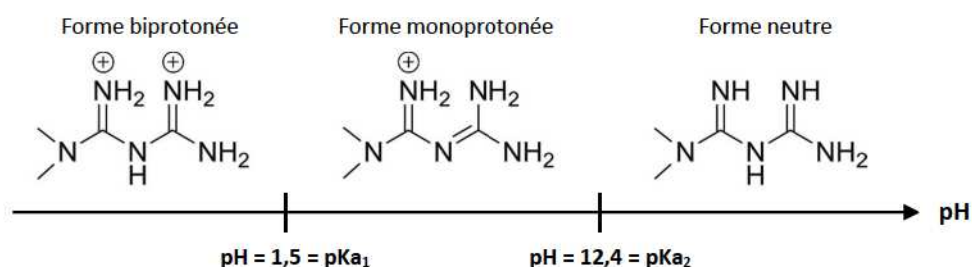


Figure 55 : Formes majoritaires de la metformine selon le pH du milieu
Détails dans le texte. Adaptée de Kathuria, et al., 2018.

Les tautomères sont des couples d'isomères de constitution, inter-convertibles par tautomérisation, qui est une réaction chimique réversible. Il s'agit de la transformation d'un groupement fonctionnel en un autre, le plus souvent par déplacement concomitant d'un atome d'hydrogène et d'une liaison π (liaison double ou triple).

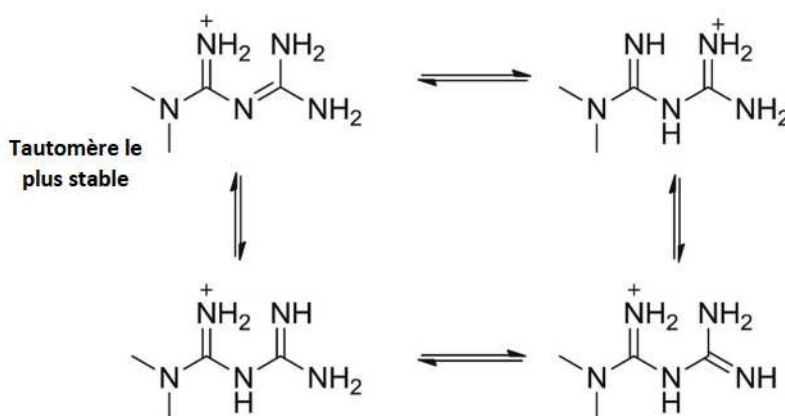


Figure 56 : Tautomères de la metformine
Détails dans le texte. Adaptée de Kathuria, et al., 2018.

Annexe 11 : Rappels historiques sur le diabète et ses progrès thérapeutiques

L'acidocétose du diabète de type I, forme la plus grave résultant d'un état d'hyperglycémie permanent, est connue et décrite dès l'Antiquité.

Voici les principales dates historiques de la recherche sur le diabète (AFD, 2011 ; ADA, 2013) :

- 1550 av. JC : Une description du diabète comme la « maladie des urines très abondantes » est stipulée dans le « papyrus d'Ebers », papyrus égyptien datant du règne d'Amenhotep I^{er} et constituant l'un des plus anciens traités médicaux connus de l'Histoire.
- I^{er} siècle : Celse, polygraphe romain, décrit le syndrome polyuro-polydipsique dans le livre 4 de son ouvrage *De Arte medica*.
- II^{ème} siècle : Arétée de Cappadoce évoque l'appellation de « *diabetes mellitus* » (du grec *διαβαίνω*, passé au travers et du latin *mellitus*, sucré comme le miel), devant des urines abondantes et riches en glucose, qui attirent mouches et abeilles, et insiste sur l'évolution en cachexie des diabétiques.
- XVI^{ème} siècle : Progrès de la Chimie – Caractérisation des « urines de miel ».
- 1798 : 1^{ère} tentative de prise en charge diététique par John Rolle avec une diététique hypocalorique et hypoglycémique (résultats acceptables).
- 1815 : 1^{er} dosage de glucose urinaire par Michel-Eugène Chevreul, qui établit une corrélation entre diabète et glycosurie.
- 1850 : Pierre Adolphe Piorry soumet paradoxalement ses patients à une nourriture sucrée et abondante pour remplacer les pertes urinaires de sucre (très mauvais résultats).
- 1869 : Découverte des îlots de Langerhans par l'étudiant allemand Paul Langerhans.
- 1880 : Étienne Lancereux défend l'origine pancréatique du diabète et différencie le diabète de type II « pléthorique », du diabète de type I « maigre » d'évolution mortelle.
- 1889 : Lien établi entre le pancréas et le diabète par les Allemands Oskar Minkowski et Josef Von Mering à l'université de Strasbourg.
- 1921 : Découverte de l'insuline par Frederick Grant Banting et Charles Best (Nobel en 1923).
- 1922 : 1^{ère} injection d'insuline (extraite du pancréas de porc) sauvant un enfant de 14 ans. Début de la production industrielle et commercialisation d'insuline par des laboratoires à partir du pancréas de bœuf et de porc.
- 1955 : Frederick Sanger décrit la structure chimique de l'insuline humaine (Nobel en 1958).
- 1978 - 1982 : Grâce aux progrès des technologies, l'insuline est produite par génie génétique.

Annexe 12 : Prise en charge initiale du diabète de type 2 (arbre décisionnel)

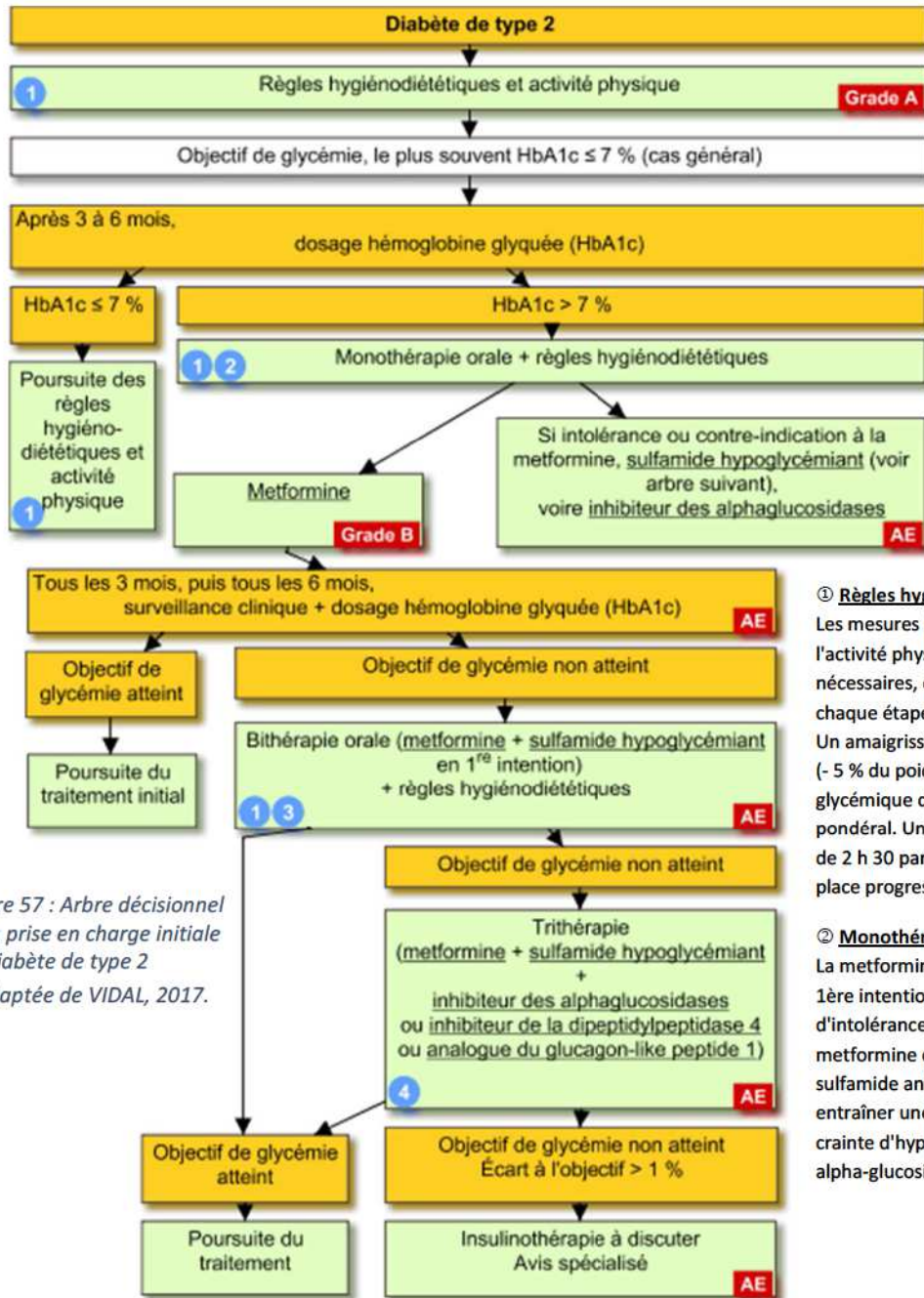


Figure 57 : Arbre décisionnel de la prise en charge initiale du diabète de type 2
Adaptée de VIDAL, 2017.

① **Règles hygiéno-diététiques :**

Les mesures hygiéno-diététiques et l'activité physique sont toujours nécessaires, et doivent être réévaluées à chaque étape de la stratégie. Un amaigrissement, même limité (- 5 % du poids), apporte un bénéfice glycémique démontré en cas d'excès pondéral. Une activité physique modérée de 2 h 30 par semaine doit être mise en place progressivement (VIDAL, 2017).

② **Monothérapie :**

La metformine est le traitement oral de 1ère intention. Ce n'est qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine que peuvent être prescrits un sulfamide antidiabétique, qui peut entraîner une hypoglycémie ou, en cas de crainte d'hypoglycémie, un inhibiteur des alpha-glucosidases (VIDAL, 2017).

③ **Bithérapie :** le choix est orienté par les effets indésirables de chaque classe. Ils doivent être systématiquement dépistés, et tout patient doit en être informé et capable d'en reconnaître les symptômes.

En 1ère intention (HAS/ANSM, 2013) : metformine + sulfamide hypoglycémiant. Autres possibilités : metformine + inhibiteur de l'alphaglycosidase (pas d'hypoglycémie), insulinosécréteur + inhibiteur de l'alphaglycosidase (risque d'hypoglycémie). D'autres classes peuvent être associées : inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP4) ou gliptines, et analogues du glucagon-like peptide 1 (GLP 1) ou incrétinomimétiques.

Le passage rapide à l'insuline est possible si l'écart à l'objectif glycémique est > 1 % (VIDAL, 2017).

④ **Trithérapie :**

- Soit metformine + sulfamide hypoglycémiant + autre médicament : inhibiteur de l'alphaglycosidase ou gliptine ou incrétinomimétique. -
- Soit ajout d'insuline (NPH ou analogue lent). La conduite thérapeutique doit être réglée selon l'écart à l'objectif glycémique ($\pm 1\%$). L'insulinothérapie est le traitement de choix lorsque les traitements oraux et non insuliniques ne permettent pas d'atteindre l'objectif glycémique.
- Soit insuline + metformine + exénatide (VIDAL, 2017).

Traitement du mélanome métastatique par la metformine : un nouvel espoir ?

Annexe 13 : Signalisation cellulaire

La signalisation cellulaire correspond, en Biologie, à l'ensemble des mécanismes de communication au niveau cellulaire. Il s'agit d'un système complexe, qui régit les processus fondamentaux des cellules et coordonne leurs activités.

Les molécules impliquées dans ces échanges assurent trois fonctions :

- Transport de l'information via des signaux chimiques.
- Interprétation de l'information grâce à des récepteurs (communication intercellulaire).
- Transfert des ordres contenus dans ces messages à la machinerie intracellulaire (communication intracellulaire) (Bu, et al., 2011).

Il existe également différents types de communication extracellulaire :

- Endocrine : échange d'information à distance grâce à des hormones (sécrétion d'insuline par le pancréas, de thyroxine par la thyroïde)
- Paracrine : échanges de proximité entre cellules contiguës (neurotransmission au niveau des synapses)
- Autocrine : information émise et reçue par la même cellule pour s'autoréguler (insuline stimulant sa propre sécrétion au niveau des cellules β des îlots de Langerhans)

La plupart de ces signaux cellulaires sont de nature chimique, mais certaines cellules répondent également à des stimuli mécaniques. Par exemple, les cellules sensorielles de la peau réagissent à la pression du toucher, tandis que des cellules semblables au niveau de l'oreille réagissent au mouvement des ondes sonores.

De plus, les cellules spécialisées du système vasculaire humain détectent les modifications de la pression artérielle, afin que l'organisme puisse maintenir un débit cardiaque constant (Nature Education, 2014).

De façon imagée, les molécules transportant l'information (hormones, médiateurs) peuvent être comparées à des « clés » (appelées ligands) adaptées aux « serrures » que représentent les récepteurs (signalisation extracellulaire).

A travers cette métaphore, on peut comparer la signalisation intracellulaire au « pêne » activé par le mouvement de la clé dans la serrure (Kordon, 2017).

Cette conversion entre la fixation du messenger (ou ligand) et l'émission du signal intracellulaire est appelée « transduction du signal ». Cette transduction permet de réguler le métabolisme cellulaire ou induire la transcription de gènes en réponse au stimulus. Il s'agit d'un processus capital chez les animaux, pour lesquels on estime que près de 20% des gènes sont consacrés à sa réalisation.

Cette capacité des cellules à percevoir leur microenvironnement et à y répondre correctement est à la base des organismes multicellulaires. Elle contribue à leur développement et à de nombreuses autres fonctions vitales, comme la cicatrisation, le système immunitaire, ainsi que l'homéostasie tissulaire. En cas de dysfonctionnement dans le traitement de l'information cellulaire, des maladies pourront apparaître, comme le cancer, les maladies auto-immunes et le diabète.

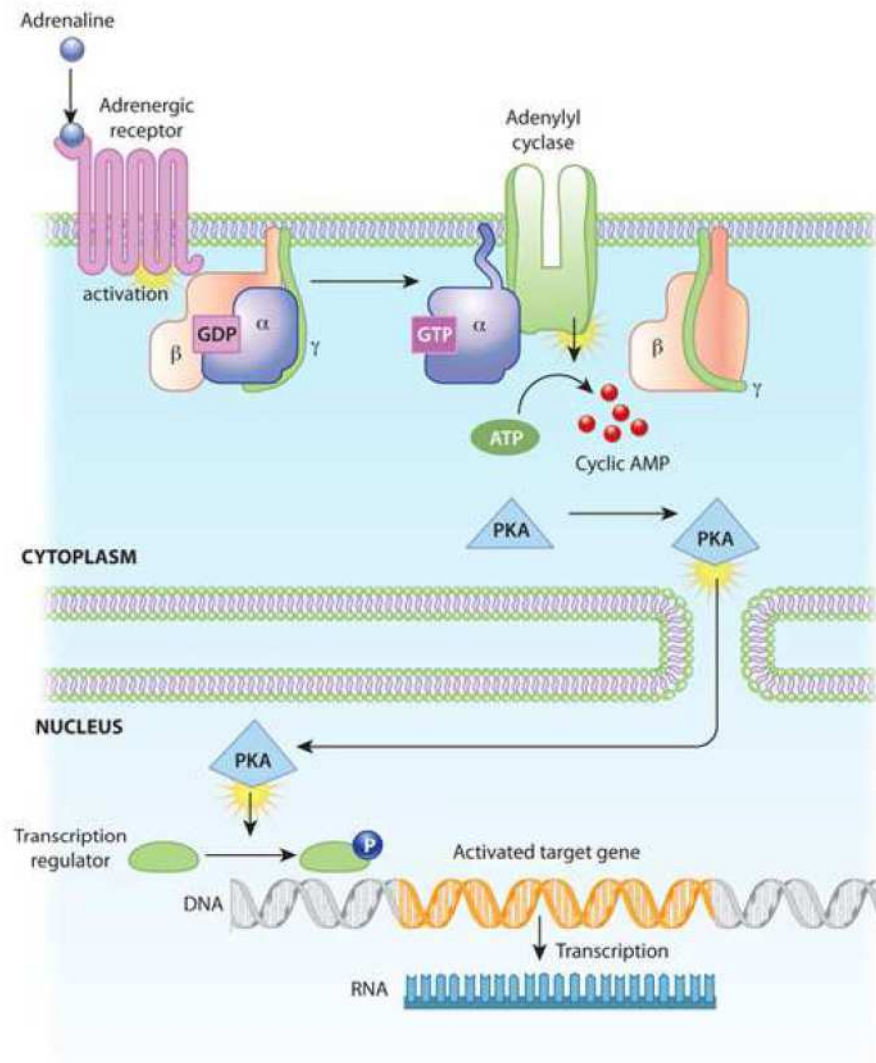


Figure 58 : Exemple d'une cascade de transduction de signal impliquant l'AMP cyclique. Détails dans le texte. Adaptée de Nature Education, 2010.

La liaison de l'adrénaline à un récepteur adrénergique déclenche une cascade de réactions à l'intérieur de la cellule.

La cascade de transduction du signal commence lorsque l'adénylate-cyclase, une enzyme liée à la membrane, est activée par les molécules de la protéine G associées au récepteur adrénergique.

L'adénylate-cyclase crée alors de multiples molécules d'AMP cycliques, qui diffusent et activent les protéines kinases (PKA, dans cet exemple).

Les protéines kinases peuvent ensuite entrer dans le noyau et affecter la transcription.

Annexe 14 : Etudes cliniques du médicament

Pour obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM), un principe actif doit prouver son efficacité sur les populations de personnes atteintes ou non de la maladie pour laquelle il a été développé : il s'agit du développement clinique.

Ce dernier consiste en la succession de différents types d'études conduites sur l'homme : les études cliniques de phase 1, 2 et 3 en « amont » de l'AMM (permettant de constituer le dossier d'AMM) et les études cliniques de phase 4 en « aval » de l'AMM. Ces études peuvent être initiées à la fois par des entreprises pharmaceutiques et également par des équipes de chercheurs académiques.

Ces études cliniques sont encadrées au niveau international par des réglementations garantissant un suivi médical étroit et une protection des participants aux études. Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) permettent d'augmenter la fiabilité et la reproductibilité de ces études, et d'assurer la totale protection des personnes participantes, en préservant leurs droits, leur sécurité et la confidentialité des informations les concernant.

En Europe, le lancement d'essais cliniques est soumis à une autorisation préalable des autorités de santé, et en France, leurs modalités sont présentées avant toute action au Comité de Protection des Personnes (CPP).

Etudes cliniques de phase 1 : elles permettent l'étude de la tolérance et du devenir dans l'organisme du médicament (mécanismes d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination). Elles se déroulent généralement avec de très faibles doses, chez des volontaires non malades, en petits effectifs.

Etudes cliniques de phase 2 : elles permettent de déterminer la dose optimale en matière d'efficacité et de tolérance du principe actif chez un petit nombre de personnes malades (quelques centaines de participants).

Etudes cliniques de phase 3 : elles visent à évaluer le **rapport bénéfice/risque** du principe actif chez un grand nombre de volontaires malades (plusieurs milliers, voire de dizaine de milliers) exposés au médicament pendant des durées variables (parfois plusieurs années), selon la pathologie et le mode d'utilisation du futur médicament.

Il s'agit généralement d'études comparatives entre le « candidat médicament » et le traitement de référence de la maladie, dans lesquelles le nouveau principe actif doit montrer au minimum une équivalence au traitement de référence et au mieux une supériorité par rapport à celui-ci.

Etudes cliniques de phase 4 : menés après la mise sur le marché, ces études permettent le plus souvent d'améliorer les conditions d'utilisation du médicament (LEEM, 2010).

La recherche et le développement du médicament peuvent être envisagés comme une succession d'études scientifiques qui ont pour but de connaître le plus précisément possible le profil d'efficacité et de tolérance du futur médicament. Cela se déroule généralement sur une période d'une quinzaine d'années et représente un investissement de l'ordre du milliard d'euros.

Pour la mise au point d'un unique médicament commercialisé, il n'est pas rare que plusieurs dizaines de milliers de molécules soient testées en recherches initiales, et que plusieurs dizaines aient cheminé au cours du développement préclinique puis clinique.

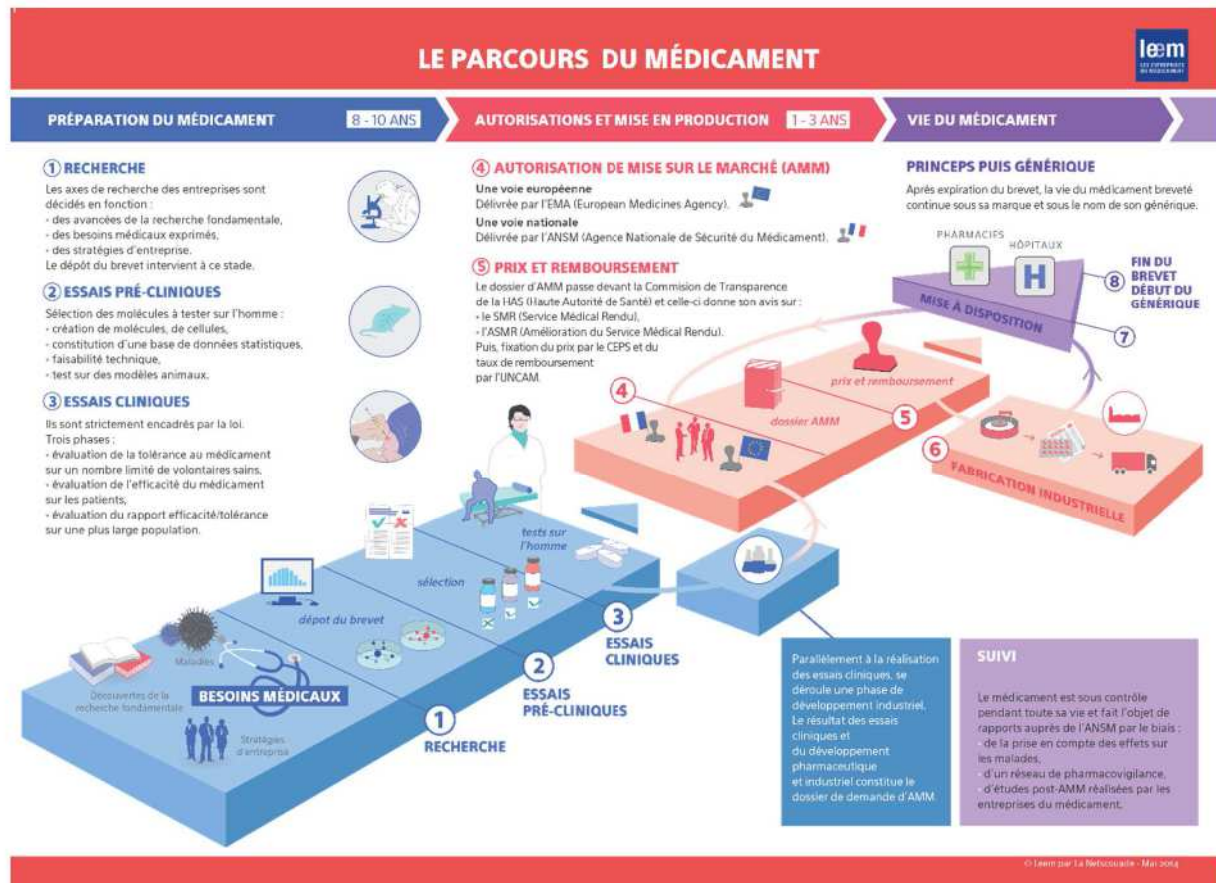


Figure 59 : Le parcours du médicament
Détails dans le texte. Adaptée de LEEM, 2011.

NOM et Prénom :LAMBERT Frédéric.....

TITRE DE LA THESE

.....Traitement du mélanome métastatique par la metformine :.....
.....un nouvel espoir ?.....

- 8 NOV. 2017

Rennes, le 26 nov 2017

Le Président de thèse :

J. C. CORBEC

Le Directeur de thèse :

VU et Permis d'imprimer

Le Président de l'Université de Rennes1.

D. ALIS
D. ALIS

Glossaire

Acide aminé

Acide organique constituant l'unité de structure des protéines. Chaque molécule d'acide aminé comprend un groupe acide du type carboxylique (COOH) et une fonction aminée (NH₂), nécessaires à la liaison des acides aminés entre eux.

Sur les 22 acides aminés protéinogènes connus, 20 suffisent pour former toutes les protéines humaines, et sont classés en acides aminés essentiels et en acides aminés non essentiels.

Les acides aminés essentiels, ou acides aminés indispensables, ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme (ou le sont trop peu) et doivent être fournis par les aliments (protéines végétales et surtout animales). Ils sont au nombre de 8 (auxquels s'ajoute l'*histidine* chez le nourrisson) : *isoleucine, leucine, lysine, méthionine, phénylalanine, thréonine, tryptophane* et *valine*.

Les acides aminés non essentiels sont synthétisés par l'organisme à partir des acides aminés essentiels. Ils sont au nombre de 12 : *alanine, arginine, asparagine, acide aspartique, cystéine, glutamine, acide glutamique, glycine, histidine, proline, sérine, tyrosine*.

ACTH ou hormone adrénocorticotrope

Hormone polypeptidique (de 39 acides aminés) synthétisée par le lobe antérieur de l'hypophyse sous l'action de la corticoréline. Elle stimule la glande surrénale, entraînant la formation des hormones corticoïdes.

ADN, A.D.N. ou Acide désoxyribonucléique

Molécule géante (macromolécule) se présentant sous forme d'une double chaîne spiralée (double hélice) formée de groupements sucre (désoxyribose) et phosphate alternés, les spirales des deux chaînes étant réunies de place en place par des groupements de bases azotées, puriques ou pyrimidiques. Le groupe de ces trois constituants (sucre, phosphate et base azotée) est l'unité primaire de l'A.D.N. : le nucléotide. Ces macromolécules constituent les chromosomes, et leurs différents segments forment les gènes ou cistron (région codante d'un gène), supports des caractères héréditaires. L'ensemble des informations génétiques conservées ainsi constitue le code génétique.

Alcaloïde

Substance organique d'origine végétale, à propriétés plus ou moins basiques, de structure souvent complexe, contenant au moins un atome d'azote engagé dans un cycle de la molécule, peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool et donnant des colorations spécifiques avec certains réactifs.

Un alcaloïde exerce en général de puissantes actions pharmacologiques (ex. morphine, quinine, atropine, vinblastine, strychnine, pilocarpine, cocaïne, scopolamine...)

Allostérie

Propriété de certaines protéines enzymatiques, ou non, qui peuvent changer de structure spatiale lorsqu'elles sont liées à un effecteur, qui peut être le ligand lui-même, un activateur ou un inhibiteur. Le terme d'allostérie est surtout réservé aux protéines formées de plusieurs protomères doués de coopérativité.

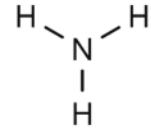
Ces interactions coopératives sont homotropes ou hétéotropes et les effets sont positifs ou négatifs selon que l'effecteur augmente ou diminue l'affinité de la protéine pour son ligand.

S'il s'agit d'une enzyme, cela se traduit par une modulation de la vitesse de la réaction enzymatique (activation ou inhibition).

L'exemple type étant l'hémoglobine où chacun des quatre protomères subit une modification de conformation qui accroît son affinité, sous l'influence d'une molécule d'oxygène fixée sur le protomère voisin : dans ce cas c'est le substrat qui est l'effecteur allostérique homotrope.

Amine

Une amine est un composé organique dérivé de l'ammoniac, dont au moins un atome d'hydrogène a été remplacé par un groupe carboné. Un, deux ou trois hydrogènes peuvent être remplacés : on parle alors d'amine primaire RNH_2 , secondaire R_2NH et tertiaire R_3N .



Si l'un des atomes de carbone lié à l'atome d'azote (N) fait partie d'un groupe carbonyle (double liaison entre carbone et oxygène), la molécule appartient à la famille des amides.

Ångström

Un ångström est une unité de longueur valant 0,1 nanomètre, soit 10^{-10} mètre (1 dixième de milliardième de mètre) ou encore 10^{-4} micromètre (1 dix millième de micromètre, ou micron), et ayant pour symbole Å. Bien que fréquemment utilisée en physique atomique, cette unité n'appartient pas au Système international (SI).

L'ångström fut dénommé ainsi en l'honneur du physicien suédois Anders Jonas Ångström, un des inventeurs de la spectroscopie.

Anticorps

Protéine plasmatique, de la classe des immunoglobulines, apparaissant généralement après l'introduction d'antigènes (cf. Antigène) et ayant la propriété de se combiner d'une manière spécifique à ces derniers. Les anticorps sont sécrétés par les plasmocytes et sont les agents de l'immunité. Ils agissent sur les antigènes en les immobilisant, en les agglutinant (agglutinines), en amenant leur destruction ou leur dissolution (cytotoxines, hémolysines), en les neutralisant (toxines) ou en les précipitants.

Antigène

Substance qui, apparaissant dans un organisme qui ne la possédait pas, provoque chez celui-ci la formation d'un anticorps spécifique avec lequel elle peut se combiner de façon élective. Un antigène peut être des corps figurés vivants ou morts (cellules des tissus, bactérie) ou leurs produits d'élaboration (sécrétions, toxines).

Antinéoplasique (molécule) (du grec *véo, néo* : nouveau ; *πλάσις, plásis* : action de façonner, de modeler)

Terme générique pour toute molécule ou substance utilisée dans le but de détruire les cellules cancéreuses ou d'en empêcher la prolifération. Cette action s'accompagne habituellement d'un effet toxique, particulièrement net sur les tissus normaux à renouvellement rapide (système hématopoïétique et épithélium digestif notamment).

Apoptose (du grec *apo* : notion d'éloignement ; *ptosis* : chute)

Processus de mort cellulaire programmée au cours duquel la cellule participe activement à sa propre destruction : à l'inverse de la nécrose, son noyau persiste alors que sa membrane disparaît. Il s'agit d'un mode de régulation du nombre de cellules d'un tissu normal et un moyen d'élimination de certaines cellules indésirables, notamment au cours du développement.

Appareil de Golgi

Organite intra-cytoplasmique des cellules eucaryotes, il est le lieu où certaines protéines sont modifiées, notamment par glycosylation, sulfatation, etc... Il joue un rôle majeur dans le processus de libération de biomolécules, puisqu'il fait l'intermédiaire entre le réticulum endoplasmique et la membrane plasmique. Il est unique dans une cellule et régule le transport vésiculaire.

Application mobile

Une application mobile est un programme développé pour un appareil électronique mobile (assistant personnel, téléphone portable, smartphone, etc...), téléchargeable de façon gratuite ou payante et exécutable à partir du système d'exploitation de l'appareil. Elles visent à améliorer la productivité, la communication, la localisation et/ou la mise en relation de personnes.

Aujourd'hui, de nombreuses applications mobiles à visée médicale sont développées pour permettre la télémédecine (relation médecin-patient) et améliorer le dépistage, la prise en charge ou le suivi du patient.

ARNm, A.R.N.m. ou Acide Ribonucléique messenger

Macromolécule constituée par des chaînes de nucléotides qui sont composées de ribose, de bases puriques (adénine, guanine) et pyrimidiques (uracile, cytosine). Elle est formée d'une seule longue chaîne hélicoïdale de structure analogue à une région d'une chaîne d'ADN. Elle en diffère par le remplacement d'un sucre, le désoxyribose, par un autre, le ribose, et d'une base pyrimidique, la thymine, par une autre, l'uracile. Son rôle est de transmettre l'information génétique en servant de matrice à la biosynthèse des protéines. L'ordre d'enchaînement des nucléotides du messenger (succession de codons) impose celui des aminoacides, qui sont apportés chacun à sa place par un ARN de transfert spécifique.

Autosomique (transmission, dominante ou récessive)

Une maladie génétique est dite de transmission autosomique dominante quand l'allèle morbide (quand l'allèle du gène en cause est muté) est sur un chromosome non sexuel (ni X, ni Y) et que sa seule présence est suffisante pour que la maladie s'exprime (il est dit dominant).

L'allèle morbide est transmis soit par le père, soit par la mère (ou par les deux, s'ils ont la même maladie génétique de transmission autosomique dominante).

La transmission sera dite récessive quand l'expression de la maladie nécessite à la fois la transmission de l'allèle morbide par la mère et par le père.

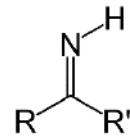
BHE, B.H.E. ou Barrière hémato-encéphalique

Ensemble des mécanismes régissant le passage des substances entre le sang, le liquide céphalorachidien (LCR) et le système nerveux central.

Il existe trois barrières ou zones d'échanges: la BHE proprement dite (régit le passage des substances du sang vers les cellules du système nerveux central), la barrière hémato-méningée (régit le passage des substances du sang vers le liquide céphalorachidien et inversement) et la barrière méningo-encéphalique (assure le passage des substances du LCR vers le système nerveux central).

Cétimine

Une cétimine est une imine (analogue structurel à une cétone) où le carbone lié à l'azote est attaché à deux groupes alkyles. Selon la nature du substituant de l'azote (hydrogène ou groupe carbonyle), on distingue « cétimine primaire » et « cétimine secondaire ».



Chromatine (du grec *chrôma*, *chrômatos* : couleur)

La chromatine est constituée de l'association de l'ADN, d'ARN et de protéines et permet l'empaquetage de l'ADN avec les protéines sous forme d'une structure compacte et organisée dans le volume réduit du noyau. C'est le constituant principal des chromosomes eucaryotes.

Les protéines trouvées au sein de la chromatine sont de deux types : les histones et les protéines non-histones.

Codon (du latin *codex*)

Unité du code génétique de l'Acide Ribonucléique messenger (ARNm, issu de l'A.D.N. chromosomique) tenant sous sa dépendance l'incorporation d'un acide aminé dans la séquence primaire d'une protéine ; il est constitué par un groupe de 3 nucléotides consécutifs. Un ensemble de plusieurs codons (cistron) est nécessaire pour l'élaboration des nombreux acides aminés formant une protéine.

Avec les 4 bases AUGC il existe 64 codons différents. Selon sa séquence, un codon pourra spécifier l'un des 22 acides aminés. Plusieurs séquences peuvent mener à un même acide aminé : on parle alors de codons synonymes. Lorsqu'un codon ne désigne pas d'acide aminé, on parle de codon-stop. Le codon d'initiation, lui, correspond au codon qui annonce le commencement de la phase ouverte de lecture.

Corolle (du latin *corolla* : petite couronne)

Lorsque la fleur a deux enveloppes différentes, l'une extérieure et l'autre intérieure, l'enveloppe intérieure est appelée *corolle*, tandis que l'extérieur se nomme *calice*.

La corolle est formée par un ensemble de feuilles particulières qui se nomment pétales. Les pétales peuvent être complètement séparés jusqu'à la base ou plus ou moins soudés entre eux.

La corolle peut être soudée avec les différentes autres parties de la fleur sur une longueur plus ou moins grande. Elle est ordinairement d'une autre couleur et d'une autre consistance que le calice ; Cependant, les pétales peuvent être semblables aux sépales dont ils ne diffèrent alors que par leur position intérieure.

Cytoplasme (du grec *κύτος*, *kútos* : cavité, enveloppe et *πλάσμα*, *plásma* ouvrage façonné)

Contenu cellulaire, séparé du milieu extérieur par la membrane cytoplasmique externe et du noyau par la membrane nucléaire. Il comprend le cytosol, les organites et les inclusions, qui sont des structures temporaires contenant les sécrétions de la cellule ou des produits stockés.

Cytosol (du grec *κύτος*, *kútos* : cavité, enveloppe et le suffixe *-sol* : solution)

Partie semi-liquide du cytoplasme d'une cellule dans laquelle les organites et les inclusions sont en suspension.

Desmosome (du grec *desmos* : lien; *σώμα, sōma* : corps)

Système de jonction intercellulaire en forme de disque caractéristique des épithéliums mais aussi présent dans d'autres tissus (myocarde, pie-mère, arachnoïde). Particulièrement abondant dans les épithéliums stratifiés dont l'épiderme, il y assure une fonction de cohésion cellulaire, augmentant la résistance aux agressions, ainsi qu'une fonction de communication intercellulaire. Le desmosome est le point d'ancrage du cytosquelette de chaque cellule.

Dominant (gène)

Se dit d'un gène dont l'expressivité, s'imposant à celle de son homologue récessif, dans un ensemble allélique hétérozygote, se retrouve dans le phénotype.

Dyskératose

Nom donné à différents troubles de la kératinisation des téguments cutanés ou muqueux, dont l'évolution peut aboutir à un épithélioma (tumeur maligne formée par la prolifération désordonnée d'un épithélium). Cliniquement, on peut observer un trouble de la pigmentation de la peau.

Endorphine (du grec *ἔνδον, éndon* : à l'intérieur (de) et *Μορφεύς, Morpheús* : Morphée, dieu du sommeil)

Nom donné à une famille de peptides endogènes opioïdes dérivant de trois familles de précurseurs : proopiomélanocortine, proenképhaline et prodynorphines dont le clivage enzymatique fournit diverses molécules stimulant sélectivement les récepteurs opiacés avec comme chefs de file : les enképhalines (agonistes préférentiels des récepteurs δ), les β -endorphines (agonistes préférentiels des récepteurs μ) et les dynorphines (agonistes des récepteurs κ). Présents dans divers types de neurones du système nerveux central, ces peptides produisent les effets correspondants (notamment analgésie et euphorie) en réponse, entre autres, aux stimulations nociceptives et au stress. Ils sont présents aussi dans les ganglions intestinaux où ils contribuent à la régulation du péristaltisme et de l'activité sécrétrice

Erythème (du grec *erythēma* : rougeur de la peau)

Lésion élémentaire cutanée, caractérisée par une rougeur congestive, localisée ou diffuse, liée à une vasodilatation et disparaissant à la vitropression. Elle est observée dans un grand nombre de dermatoses, dont elle représente parfois le symptôme majeur.

Exon

Segment d'une chaîne d'ADN dont le transcrit dans le pré-ARNm subsiste après excision-épissage dans l'ARN messenger, par opposition à l'intron, segment dont le transcrit est éliminé au cours de la maturation du pré-ARNm.

Facteur de risque

Un facteur de risque est tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme. Les facteurs de risque les plus importants sont par exemple, le déficit pondéral, les rapports sexuels non protégés, l'hypertension artérielle, la consommation de tabac ou d'alcool, l'eau non potable, l'insuffisance de l'hygiène ou de l'assainissement.

Feuille

Organe toujours attaché sur la tige et portant, en général, un rameau ou un bourgeon juste au-dessus. La feuille est un des trois membres de la plante, et diffère des deux autres (tige et racine) en ce qu'on y reconnaît une droite et une gauche, une face supérieure et une face inférieure.

Foliole (du latin scientifique *foliolum* : petite feuille)

Lorsque le limbe d'une feuille est très divisé, chaque partie de la feuille semble être une petite feuille secondaire. Ce sont ces divisions qui sont appelées *folioles* « *petites feuilles* ».

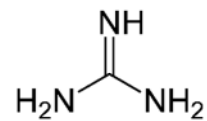
Glycémie

Concentration du glucose dans le plasma, habituellement dosée par technique enzymatique. Chez le sujet adulte normal à jeun, la glycémie peut varier de 3,3 à 6,1 mmol/L (0,6 à 1,1 g/L). Elle peut être plus faible chez l'enfant et le nourrisson.

La concentration du glucose est un peu plus faible dans les globules que dans le plasma (80%). Les valeurs mesurées sur sang total, par exemple celles obtenues à partir d'une goutte de sang analysée dans un lecteur de glycémie par le patient lui-même, sont donc plus faibles que celle mesurées au laboratoire.

Guanidine (de l'espagnol *guano* tiré du quechua *huanu fiente*, et du suffixe *-idine*)

Analogue de l'urée, fortement basique, dont le squelette se retrouve dans plusieurs groupes de substances utilisées en thérapeutique, tels des antihypertenseurs adrénolytiques (exemple clonidine), des biguanides hypoglycémisants (exemple metformine) ou des antiseptiques (exemple chlorhexidine).



Hydrogène (liaison)

La liaison hydrogène, ou pont hydrogène, est une force intermoléculaire impliquant un atome d'hydrogène et un atome électronégatif comme l'oxygène, l'azote et le fluor. L'intensité d'une liaison hydrogène est intermédiaire entre celle d'une liaison covalente et celle des forces de van der Waals.

Pour que cette liaison s'établisse, il faut être en présence d'un donneur de liaison hydrogène et d'un accepteur. Le donneur possédant une case quantique vide est composé d'un composé à H acide, c'est-à-dire un atome d'hydrogène lié à un hétéroatome (comme dans les amines, alcools, thiols) ; l'accepteur est composé d'un hétéroatome (uniquement azote, oxygène ou fluor) porteur d'un doublet non liant.

Lorsqu'une liaison hydrogène s'établit, les deux hétéroatomes se trouvent à une distance d'environ 0,25 nm.

Hydrophilie (du grec ὕδωρ, *hûdôr* : eau et φιλία, *phília* : amitié, amour)

En biochimie, propriété de certaines molécules ou de certains radicaux qui présentent une affinité pour les molécules d'eau, comme par exemple les restes ionisés ou les restes hydroxyles (-OH). Une molécule sera considérée hydrophile si elle présente un LogP (cf. définition *Log Kow*) négatif.

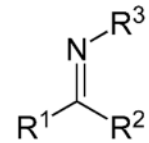
Hypoxie (du grec *ύπο*, *hypo* : préfixe signifiant en dessous (de) et *όξύς*, *oxús* : aigu)

État d'un tissu, ou d'un organe, présentant une oxygénation insuffisante. Ce déficit d'oxygène peut avoir des causes variées. Elle peut être la conséquence d'une hypoxémie, diminution de la quantité d'oxygène contenue dans le sang (baisse de l'oxygène atmosphérique, par exemple en haute altitude), d'une hémoglobinopathie (exemple : drépanocytose), d'une pathologie circulatoire (exemple : anémie, insuffisance cardiaque, ischémie), d'une pneumopathie (exemple : mucoviscidose, BPCO) ou d'une intoxication (CO). Une hypoxie peut aller jusqu'à l'anoxie

Imine

Une imine est un composé organique caractérisé par une double liaison carbone-azote. De plus, l'azote est lié, grâce à son troisième électron de valence, à un second groupe alkyle ou à un hydrogène.

Une imine dans laquelle le carbone lié à l'azote n'est attaché qu'à un groupe alkyle et à un atome d'hydrogène est appelée « aldimine » (de aldéhyde et imine).



En fonction de la nature du substituant de N (hydrogène ou groupe carbonyle), on l'appellera « aldimine primaire » ou « aldimine secondaire ». Enfin, on appelle « cétime » (de cétone et imine) une imine où le carbone lié à l'azote est attaché à deux groupes alkyles. De la même façon, on appellera « cétime primaire » ou « cétime secondaire » selon la nature du substituant de l'azote.

Incidence

L'incidence est le nombre de nouveaux cas de maladie survenant pendant une période donnée, généralement une année.

Insuline (du latin *insula* : île)

Polypeptide hormonal sécrété par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, indispensable à l'équilibre glucidique.

Formé de deux chaînes reliées par des ponts disulfure (-S-S-) provenant de deux cystéines, c'est une substance incolore, cristallisable. La cellule pancréatique bio-synthétise la pro-insuline formée de 86 acides aminés, scindée secondairement en deux parties: l'insuline et le peptide C (ou peptide de connexion) constitués respectivement par 51 et 31 acides aminés. L'insuline est dégradée dans le foie et le peptide C dans les reins.

Cette hormone facilite la pénétration du glucose dans les cellules périphériques en augmentant le nombre de transporteurs membranaires pour le glucose. Simultanément, elle active dans les hépatocytes, les enzymes de biosynthèse du glycogène, des triglycérides et des protéines, entraînant une baisse de la glycémie, des acides gras plasmatiques et de l'urée.

Actuellement en France, toutes les insulines sont produites par génie génétique, grâce au colibacille K12 doté d'un plasmide recombiné contenant le gène de l'insuline humaine. Chez les diabétiques, l'insuline est injectée en sous cutanée en traitement quotidien et en intra veineuse chez les patients en situation d'urgence (acidocétose).

Ion

Atome, groupe d'atomes ou molécule primitivement neutre qui a perdu ou gagné un ou plusieurs électrons périphériques et qui, de ce fait, se trouve porteur d'une charge électrique positive (cation) ou négative (anion).

Ischémie (du grec ἴσχω, *iskhō* : arrêter et αἷμα, *haïma* : sang)

Nécrose du tissu, ou d'un organe, par diminution ou arrêt de la circulation sanguine.

Lipophilie (du grec λίπος, *lípos* : graisse animale et φιλία, *phília* : amitié, amour)

En biochimie, propriété de certaines molécules ou de certains radicaux qui présentent une affinité pour les solvants organiques, et évitant d'être en contact avec un solvant polaire, comme l'eau. Une molécule sera considérée lipophile si elle présente un LogP (cf. définition Log Kow) positif.

Log Kow ou LogP

Le LogP, aussi appelé *Log Kow*, est une mesure de la solubilité différentielle de composés chimiques dans deux solvants (coefficient de partage octanol/eau).

Le LogP est égal au logarithme du rapport des concentrations de la substance étudiée dans l'octanol et dans l'eau. $\text{LogP} = \text{Log}(C_{\text{oct}}/C_{\text{eau}})$. Cette valeur permet d'appréhender le caractère hydrophile ou hydrophobe (lipophile) d'une molécule.

En effet, si le LogP est positif et très élevé, cela exprime le fait que la molécule considérée est bien plus soluble dans l'octanol que dans l'eau, ce qui reflète son caractère lipophile, et inversement, si le Log P est négatif cela signifie que la molécule considérée est hydrophile.

Un LogP nul signifie que la molécule est aussi soluble dans un solvant que dans l'autre. Le LogD est une mesure plus raffinée du LogP tenant compte de la modification de celui-ci en fonction du pH de la phase aqueuse et du pKa du composé étudié.

Lymphocyte (« cellule de la lymphe » – du latin *lympa* : eau, fontaine et du grec κύτος, *kútos* : cavité)

Cellule du système immunitaire, responsable des réactions de défense de l'organisme contre les substances qu'il considère comme étrangères. De durée de vie variable, on distingue deux lignées lymphocytaires différentes : les lymphocytes B et T. Les lymphocytes T sont responsables de l'immunité cellulaire : les cellules (bactéries, cellules cancéreuses) reconnues comme étrangères (autres que celles que les cellules T ont appris à tolérer lors de leur maturation) sont détruites par un mécanisme complexe. Les lymphocytes B synthétisent des anticorps : ils sont donc responsables de l'immunité humorale. Pour être actifs, d'autres globules blancs tels que les macrophages, doivent leur présenter des fragments d'antigène (présentation antigénique) afin qu'ils se transforment en plasmocytes. Ces derniers peuvent alors fabriquer des anticorps en masse (jusqu'à 5 000 anticorps par seconde), afin de neutraliser efficacement les antigènes.

Les plasmocytes sont donc des lymphocytes B activés et capables de produire des anticorps dirigés contre l'antigène activateur.

Macrophage (du grec μακρός, *macrós* : long, grand et φάγομαι, *phágomai* : manger)

Les macrophages sont des cellules infiltrant les tissus et qui proviennent de la différenciation de leucocytes sanguins : les monocytes. Les monocytes et les macrophages sont des phagocytes (cellules capables de phagocytose). Ils participent à l'immunité innée en tant que défense non spécifique, mais sont capables de participer à l'immunité adaptative via le phénomène d'opsonisation ; L'opsonisation est un processus où des protéines sériques (opsonines, anticorps) « enrobent » les micro-organismes, conduisant à une meilleure reconnaissance par le système immunitaire.

Le rôle des macrophages est de phagocyter les débris cellulaires et les pathogènes. Ils sont également capables de se comporter comme des cellules présentatrices d'antigène.

Mitochondrie (du grec *μίτος, mítos* : fil et *χονδρίον, khondrion*, diminutif de *χονδρός, khondrós* : petit grain)

Organite intra-cytoplasmique des cellules eucaryotes, de forme oblongue de 0,5 à 1µm de diamètre et de 3 à 4µm de longueur, constitué d'une double membrane visible en microscopie électronique. Il est responsable du métabolisme énergétique de la cellule, et est le lieu de la phosphorylation oxydative de l'adénosine diphosphate (ADP) en adénosine triphosphate (ATP).

Mitose (du grec *μίτος, mítos* : fil)

Processus dynamique et contrôlé, par lequel les cellules somatiques se divisent et se multiplient et répartissent de façon équitable les chromosomes dupliqués dans chacune des cellules filles, leur fournissant un nombre identique à celui de la cellule mère et par voie de conséquence la même information génétique. Elle se réalise selon un ordre immuable avec quatre temps principaux : prophase, métaphase, anaphase et télophase.

Mutation (du latin *mūtātīō* : déplacement, changement, altération)

Modification brutale d'un segment plus ou moins étendu de la molécule d'A.D.N. qui constitue le chromosome ; Elle peut intéresser une fraction de gène (mutation ponctuelle), un ou plusieurs gènes (mutation génétique), parfois même un volumineux segment de chromosome (mutation segmentaire ou chromosomique).

Elle peut se faire par délétion, insertion ou remplacement de base d'A.D.N. ou de fragments de chromosomes.

Si la mutation n'est pas létale et n'entrave pas la reproduction de l'espèce, elle se transmet aux générations suivantes.

Nucléoside (du latin *nūclēus* : noyau et du suffixe *-oside* : dérivé de sucre)

Osido constitué d'un pentose et d'une base purique ou pyrimidique. Les principaux nucléosides naturels contiennent du ribose (ribonucléosides) ou du désoxyribose (désoxyribonucléosides).

Plus rarement, on rencontre des nucléosides à arabinose (arabino- ou spongonucléosides).

Nucléotide

Ester phosphorique d'un nucléoside. Les nucléosides constitutifs des chaînes d'ADN et d'ARN, sont des constituants importants de toute cellule vivante: on les rencontre soit libres, soit surtout combinés sous forme de polynucléotides (acides nucléiques) ou de nucléotides conjugués (nucléotide-di (ou tri)phosphates, pyronucléotides).

Selon la nature du pentose constituant le nucléotide, on distingue les ribonucléotides (ARN) et les désoxyribonucléotides (ADN). Selon la nature de la base, on les classe en nucléotides puriques (adénosine, guanosine) et pyrimidiques (uridine, cytidine)

Oxygène singulet

L'oxygène singulet est un état métastable — car excité — de la molécule de dioxygène, qui se forme dans certaines circonstances par transfert de l'énergie des radiations lumineuses. Extrêmement réactif, l'oxygène singulet est capable d'endommager les cellules des êtres vivants et, en particulier celles de l'œil et de la peau, qui sont exposées au soleil.

Peptide (du grec *πέψη, πέψι* : digestion)

Élément de base d'une protéine, c'est un polymère d'acides aminés. Il est constitué d'au moins deux acides aminés reliés entre eux par des liaisons peptidiques. L'ensemble de plusieurs peptides donne une protéine.

Phylogénèse (du grec *φύλον, φύλον* : race, tribu, genre, espèce et *γένεσις, genesis* : production, génération)

Reconstitution hypothétique de l'évolution des espèces et autres taxons, qui les ferait dériver les uns des autres depuis les organismes les plus simples jusqu'aux plus complexes selon la taxinomie actuelle.

Pilo-érection (ou réflexe pilo-moteur)

Redressement des poils et phénomène de la « chair de poule » provoqués par l'excitation de certaines zones telles que la région cervicale (cou) ou la région axillaire, par des excitants sensoriels (bruits désagréables) ou par des états psycho-affectifs (frayeur, émotions diverses). L'étude de ce réflexe d'ordre sympathique est utilisée pour faire le diagnostic du siège de certaines affections nerveuses.

Pléiotrope (du grec *πλείων, pleiōn*, plusieurs, et *τρόπος, tropos*, changement, manière)

Qui concerne la pléiotropie. Se dit d'un gène ou d'une protéine dont les rôles sont multiples, ou qui influence la formation ou l'apparence de multiples traits.

Polydipsie (du grec *πολύς, polús* : nombreux, beaucoup et *δίψα, dípsa* : soif)

Exagération anormale de la sensation de soif, conduisant à la prise de boissons très abondantes (d'un volume supérieur à 3 L par 24 h). Elle peut être due à la polyurie, soit du diabète insipide soit du diabète sucré, par hyperosmolalité urinaire ou dérèglement du centre hypothalamique de la soif. C'est également l'une des causes possibles de la polyurie.

Polyurie (du grec *πολύ, polú* : nombreux, beaucoup et *ούρον, óuron* : urine)

Augmentation du volume des urines par rapport aux moyennes habituelles, avec par exemple une diurèse (Volume d'urine excrété par unité de temps) supérieure à 3L/24h.

On distingue la *polyurie aqueuse* avec des urines faiblement concentrées, induite par des boissons abondantes ou une carence en hormone antidiurétique, et la *polyurie osmotique* liée à la présence dans l'urine de substances osmotiquement actives (par exemple le glucose, induisant une polyurie chez un sujet diabétique)

Potentiel Hydrogène, ou pH

Symbole exprimant l'acidité d'une solution aqueuse qui se mesure par le potentiel électrique en ions hydrogène lequel est égal au logarithme de la dilution de ces ions (inverse de leur concentration, [H⁺] en mole par litre) d'où la relation $\text{pH} = -\log [\text{H}^+]$.

Plus souvent, le pH mesure l'acidité ou la basicité d'une solution. Ainsi, dans un milieu aqueux à 25°C : une solution de pH = 7 est dite neutre ; une solution de pH < 7 est dite acide (plus son pH diminue, plus elle est acide) ; une solution de pH > 7 est dite basique (plus son pH augmente, plus elle est basique).

Potentiel membranaire

Toute cellule biologique est entourée d'une membrane plasmique, relativement imperméable aux espèces électriquement chargées, telles que les ions, et aux molécules qui peuvent participer à l'activité électrochimique (molécules polaires), telles que l'eau. Il existe également des organites, comme les mitochondries, qui possèdent une membrane, voire une double membrane.

Grâce à ces propriétés, une membrane sépare deux compartiments (cytoplasme/milieu extracellulaire ou matrice mitochondriale/cytoplasme). De par l'activité permanente des protéines membranaires, la composition ionique de ces deux compartiments est différente. C'est pourquoi il existe, pour chacun des composés ioniques dont la concentration est différente, un potentiel électrochimique, appelé « potentiel membranaire ».

Cette différence de potentiel est d'environ 90 millivolts entre la surface extérieure de la cellule (positive) et l'intérieur de la cellule (négative).

Prévalence

Nombre de cas nouveaux et/ou anciens d'une maladie, au sein d'une population donnée, à un moment donné, soit un instant, soit un intervalle de temps. Ce n'est pas un taux mais une proportion.

Protéasome (du grec *πρώτος*, *prōtos* : premier, du suffixe *-ase* enzyme et de *σώμα*, *sōma* : corps)

Complexe enzymatique multi-protéiques des eucaryotes, il se situe dans le cytosol et est associé au réticulum endoplasmique. Sa fonction principale est de dégrader les protéines mal repliées, dénaturées ou obsolètes de manière ciblée.

Les protéines en question sont marquées pour être dégradées par une protéine appelée ubiquitine. Cette dégradation se fait par protéolyse, une réaction chimique qui coupe les liaisons peptidiques et qui est effectuée par des enzymes appelées protéases. La protéine est ainsi découpée en peptides longs de 7 à 9 acides aminés, qui seront ensuite hydrolysés hors du protéasome et recyclés.

Récessif (gène)

Qualifie un gène qui ne s'exprime pas chez les individus hétérozygotes issus d'un croisement entre deux lignées pures qui diffèrent pour ce caractère. Son expressivité, ne s'impose face à celle de son homologue dominant, et est donc absente dans le phénotype.

Réplication de l'ADN

Synthèse d'ADN qui reproduit exactement le patrimoine génétique d'un être vivant afin de préparer la division de la cellule. La réplication de l'ADN double-brin aboutit à la formation de deux molécules constituées chacune d'un brin nouveau et d'un brin parental qui a servi de matrice : c'est la réplication semi-conservatrice.

Réticulum endoplasmique (du latin *reticulum* : petit filet, résille)

Organite présent dans les cellules eucaryotes et lié à la membrane nucléaire.

Le réticulum endoplasmique rugueux (RER), ou granuleux (REG), assemble et transporte les protéines destinées aux membranes et à la sécrétion.

Le réticulum endoplasmique lisse (REL) intervient dans plusieurs processus métaboliques. Il participe à la synthèse de lipides (phospholipides membranaires, cholestérol, stéroïdes...) et joue un rôle pour le début de la glycosylation, la détoxification des cellules et le stockage du calcium.

Spectre visible

La lumière visible, appelée aussi spectre visible ou spectre optique est la partie du spectre électromagnétique qui est visible pour l'œil humain. Généralement, on considère que la réponse de l'œil couvre les longueurs d'ondes de 380 nanomètres (violet) à 780 nm (rouge) avec une sensibilité maximale à la lumière de longueur d'onde d'environ 550 nm (jaune-verte).

Structure protéique

Après biosynthèse, une protéine va prendre une certaine conformation en trois dimensions, qui sera notamment déterminée par sa séquence et nécessaire pour son activité biologique. On distingue 4 conformations, ou structures, protéiques : structures primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire.

La structure primaire, ou séquence, d'une protéine correspond à la succession linéaire des acides aminés (ou résidus) qui la constituent, sans référence à une configuration spatiale. Cette séquence a un sens bien défini (polarité), où le premier acide aminé est par convention celui qui possède une extrémité amine libre (NH_2) : on parle d'extrémité N-terminale ou de N-terminal. De manière symétrique le dernier acide aminé est celui qui possède une extrémité carboxylate libre (COOH) : on parle de C-terminal.

La structure secondaire décrit le repliement local de la chaîne principale, selon trois principales catégories de structures possibles : les hélices, les feuillettes et les coudes. Ces structures secondaires s'établissent selon l'échafaudage de liaisons hydrogène, et donc selon le repliement des liaisons peptidiques.

La structure tertiaire d'une protéine correspond au repliement de la chaîne polypeptidique dans l'espace. On parle plus couramment de structure tridimensionnelle. Cette structure est intimement liée à sa fonction, et est maintenue par différentes interactions : des interactions covalentes (ponts disulfures entre cystéines), électrostatiques (liaisons ioniques, liaisons hydrogène), de van der Waals et des interactions avec le solvant et l'environnement (ions, lipides...).

Enfin, la structure quaternaire regroupe l'association d'au moins deux chaînes polypeptidiques - identiques ou différentes - par des liaisons non covalentes. Celles-ci sont des liaisons dites faibles (liaison H, liaison ionique, interactions hydrophobes et force de Van der Waals), mais rarement des ponts disulfures, qui ont pour rôle de créer les liaisons inter chaîne. L'effet hydrophobe est également un facteur prépondérant dans l'assemblage des éléments structuraux, y compris dans l'association des sous-unités. Chacune de ces chaînes est appelée monomère (ou sous-unité) et l'ensemble oligomère ou protéine multimérique. L'hémoglobine est un exemple de structure quaternaire ; elle est constituée de 4 sous-unités : 2 sous-unités α (de 141 acides aminés) et 2 sous-unités β (de 146 acides aminés).

Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique regroupe plusieurs anomalies métaboliques, ayant comme déterminant physiopathologique l'insulinorésistance. Il associe au moins trois des cinq critères suivants :

- Obésité de localisation abdominale, de type androïde (périmètre abdominal > 102 cm chez l'homme et > 88 cm chez la femme), à adapter selon l'ethnie,
- Glycémie à jeun $\geq 6,1$ mmol/L ou diabète traité
- Hypertension artérielle ($\geq 135/85$ mm Hg ou traitée),
- Augmentation du taux des triglycérides ($\geq 1,7$ mmol/L ou 150 mg/dl),
- HDL cholestérol (*High Density Lipoprotein*) bas (< 1 mmol/l chez l'homme et $< 1,3$ mmol/l chez la femme)

Tact épicrotique

Voie de la sensibilité, issue de la voie lemniscale, qui permet de percevoir les stimulations sensibles, tactiles ou thermiques les plus subtiles (comme le sens du toucher).

Thermorégulation (du grec *θερμός*, *thermós* : chaud, au chaud)

Mécanisme physiologique qui maintient constante la température interne chez la plupart des animaux.

Tractus (respiratoire) (du latin *tractus* : traînée)

Nom donné, en anatomie normale et pathologique, à des filaments ou à des faisceaux de fibres qui se trouvent à la surface ou dans l'épaisseur d'une partie de l'organisme.

Se dit également d'un ensemble d'organe constituant un appareil (par exemple les voies aériennes constituant le tractus respiratoire, et conduisant l'air de la bouche vers les poumons)

Traduction de l'ADN

Ensemble des étapes permettant de synthétiser une chaîne polypeptidique correspondant à la séquence nucléotidique d'un ARN messager (ARNm).

La traduction s'effectue au niveau des ribosomes, dans le cytoplasme des cellules. Ce processus comprend trois phases successives d'initiation, d'élongation et de terminaison ; chacune de ces phases étant sous la dépendance de facteurs spécifiques dits facteurs d'initiation, d'élongation et de terminaison. Les acides aminés nécessaires à la synthèse de la chaîne polypeptidique sont apportés sous forme complexée à un ARN de transfert (ARNt). L'ordre d'arrivée des acides aminés est dicté par la succession des triplets de nucléotides (ou "codons") constituant l'ARN messager.

Transcription de l'ADN

Synthèse d'ARN par l'enzyme ARN polymérase, à partir d'une matrice d'ADN et de ribonucléosides triphosphates. Elle produit un ARN simple brin complémentaire du brin codant de l'ADN.

Ce processus comprend trois phases successives : initiation, élongation et terminaison ; chacune de ces phases étant sous la dépendance de facteurs spécifiques. La transcription est la première étape de la synthèse des protéines dans la cellule. Elle est suivie de la traduction.

Transmittance

En optique, la transmittance d'un matériau ou d'un filtre est la fraction du flux lumineux le traversant. Elle est également nommée facteur de transmission.

En Biologie, la transmittance d'un produit à travers un organe, ou un autre élément biologique, est le rapport entre la quantité présente par unité de temps à l'entrée et la quantité présente en sortie.

Warburg (effet)

Généralement, les cellules saines produisent de l'énergie grâce à un processus aérobie (qui utilise de l'oxygène), à travers un taux faible de glycolyse, suivi d'une oxydation du pyruvate dans les mitochondries.

En oncologie, l'effet Warburg correspond à l'observation selon laquelle la plupart des cellules cancéreuses produisent de l'énergie grâce à un fort taux de glycolyse, suivie d'une fermentation d'acide lactique dans le cytosol. Les cellules malignes possèdent des taux de glycolyse jusqu'à 200 fois plus importants que les cellules saines du même tissu, même lorsque l'oxygène est abondant. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer l'effet Warburg : il pourrait simplement être une conséquence de dommages aux mitochondries lors d'un cancer, une adaptation des tumeurs à un environnement pauvre en oxygène, ou encore le résultat de gènes cancéreux inhibant l'expression des gènes mitochondriaux, qui sont impliqués dans l'apoptose.

Xénogreffe (du grec *ξένος*, *xénos* : étranger, et du latin *grāphium* : stylet, poinçon pour écrire sur la cire)

La xénogreffe (ou xénotransplantation) désigne la transplantation d'un greffon (cellules, tissus, ou organes), où le donneur est d'une espèce biologique différente de celle du receveur.

Par exemple, la greffe, sur un être humain, d'un organe prélevé sur un mammifère tel qu'un singe ou un porc.

Bibliographie

- AAD, American Academy of Dermatology. 2017.** How to apply sunscreen . *aad.org*. [En ligne] Octobre 2017. [Citation : 21 Octobre 2017.] <https://www.aad.org/public/spot-skin-cancer/learn-about-skin-cancer/prevent/how-to-apply-sunscreen>.
- Abiko, K., et al. 2015.** IFN- γ from lymphocytes induces PD-L1 expression and promotes progression of ovarian cancer. *British Journal of Cancer*. 28 Avril 2015, 112(9), pp. 1501–1509.
- Académie Nationale de Médecine. 2016.** Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine – Version 2016-1. *Académie Nationale de Médecine*. [En ligne] 2016. <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/>.
- Académie Nationale de Pharmacie. 2017.** Le dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie. *Académie Nationale de Pharmacie, Université de Strasbourg*. [En ligne] 2017. <http://dictionnaire.acadpharm.org>.
- ADA, American Diabetes Association. 2013.** History of Diabetes. *diabetes.org*. [En ligne] 11 Novembre 2013. [Citation : 6 Novembre 2017.] <http://www.diabetes.org/research-and-practice/student-resources/history-of-diabetes.html>.
- ADA-EASD, American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes. 2015.** *Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. 2015. p. 14. 13 Janvier 2015.
- Adrosko, R.J. 1968.** Natural Dyes and Home Dyeing. [éd.] Courier Corporation. *United States National Museum Bulletin*. 1968, Vol. 281, p. 160. Réimprimé le 30 Avril 2012. Mention d'*Amorpha fruticosa* en page 121. https://books.google.fr/books?id=iJg7_OxNWEsC&dq.
- AFD, Association Française des Diabétiques. 2011.** *Les 90 ans de la découverte de l'insuline*. Paris : s.n., 2011. p. 6.
- AFSSAPS, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. 2006.** *Produits cosmétiques de protection solaire : rapport de synthèse*. 2006. p. 40.
- . **2011.** *Recommandations de bon usage des produits de protection solaire à l'attention des utilisateurs*. Recommandations de bon usage. 2011. Juillet 2011.
- . **2005.** *Recommandations sur la protection solaire*. 2005. Juin 2005.
- Agarwal, K.C., et al. 1985.** Nonenzymatic glycosylation of erythrocytic proteins in normal and diabetic subjects. Enzymes of nucleoside and nucleotide metabolism. *Diabetes*. Mars 1985, 34(3), pp. 251-5.
- Ahmed, M.A. 2016.** Metformin and Vitamin B12 Deficiency : Where Do We Stand? *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. Juillet 2016, 19(3), pp. 382-398.
- AJCC, American Joint Committee on Cancer. 2009.** Cancer Staging Manual. *Cancerstaging.org*. [En ligne] 2009. [Citation : 7 Août 2017.] <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Pages/default.aspx>.
- Albert, D.S., et al. 2008.** Randomized phase 3 trial of interferon gamma-1b plus standard carboplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel alone for first-line treatment of advanced ovarian and primary peritoneal carcinomas. *Gynecologic oncology*. Mai 2008, 109(2), pp. 174-81.
- Algire, C., et al. 2011.** Diet and tumor LKB1 expression interact to determine sensitivity to anti-neoplastic effects of metformin in vivo. *Oncogene*. 10 Mars 2011, 30(10), pp. 1174-82.
- Algire, C., et al. 2008.** Metformin attenuates the stimulatory effect of a high-energy diet on in vivo LLC1 carcinoma growth. *Endocrine-related cancer*. 2008, 15(3), pp. 833-9.
- Alimova, I.N., et al. 2009.** Metformin inhibits breast cancer cell growth, colony formation and induces cell cycle arrest in vitro. *Cell cycle*. 15 Mars 2009, 8(6), pp. 909-15.

- Aljada, A. et Mousa, S.A. 2012.** Metformin and neoplasia: implications and indications. *Pharmacology & Therapeutics*. Janvier 2012, 133(1), pp. 108-15.
- Al-Wahab, Z., et al. 2015.** Metformin prevents aggressive ovarian cancer growth driven by high-energy diet: similarity with calorie restriction. *Oncotarget*. 10 Mai 2015, 6(13), pp. 10908-23.
- Amblard, P. et Bédane, C. 2008.** Le vieillissement solaire ou héliodermie. [auteur du livre] Société Française de Photodermatologie SFPD. *Photodermatologie : photobiologie cutanée, photoprotection et photothérapie*. 2ème édition. Rueil-Malmaison : Arnette Wolters Kluwer France, 2008.
- An, H. et He, L. 2016.** Current Understanding of Metformin Effect on the Control of Hyperglycemia in Diabetes. *The Journal of endocrinology*. Mars 2016, 228(3), pp. 97–106.
- Andersen, A.P., Moreira, J.M. et Pedersen, S.F. 2014.** Interactions of ion transporters and channels with cancer cell metabolism and the tumour microenvironment. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. 3 Février 2014, 369(1638).
- Andtbacka, R., et al. 2015.** Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 1 Septembre 2015, 33, pp. 2780–2788.
- Anisimov, V.N., et al. 2005.** Effect of metformin on life span and on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice. *Experimental gerontology*. Août 2005, 40, pp. 685-93.
- ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. 2015.** *Bulletin de vigilances N°66*. Bulletin de l'ANSM. 2015. Juillet 2015.
- ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé. 2013.** Les médicaments soumis à une surveillance renforcée seront identifiés par un triangle noir dans la notice - Communiqué de l'EMA. *Ansm.sante.fr*. [En ligne] 25 Avril 2013. [Citation : 12 Octobre 2017.] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/>.
- . 2017. Surveillance des médicaments. *Ansm.sante.fr*. [En ligne] Octobre 2017. [Citation : 12 Octobre 2017.] [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Surveillance-des-medicaments/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Surveillance-des-medicaments/(offset)/0).
- APG III, The Angiosperm Phylogeny Group. 2009.** An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG III. *Botanical Journal of the Linnean Society*. 2009, 161(2), pp. 105-121. The APG III system incorporates molecular data and phylogenetic methods and represents the most up-to-date classification of flowering plants.
- APG IV, The Angiosperm Phylogeny Group. 2016.** An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification of the orders and families of flowering plants: APG IV. *Botanical Journal of the Linnean Society*. 2016, 181, pp. 1-20. <http://dx.doi.org/10.1111/boj.12385>.
- Appleby, R.D., et al. 1999.** Quantitation and origin of the mitochondrial membrane potential in human cells lacking mitochondrial DNA. *European journal of biochemistry*. 15 Mai 1999, 262(1), pp. 108-16.
- Arunan, E., et al. 2011.** Defining the hydrogen bond: An account (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*. 8 Juillet 2011, 83(8), pp. 1619–1636.
- Aspord, C., et al. 2015.** L'imiquimod inhibe le développement du mélanome en activant la fonction cytotoxique des pDCs et en inhibant la vascularisation tumorale. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Décembre 2015, 142(12), p. S454.
- Avis de la Commission de la Transparence du 3 mai 2017.* HAS, Haute Autorité de Santé. Paris : s.n. p. 12. Commission de la Transparence : Avis du 3 mai 2017 : pembrolizumab (KEYTRUDA).
- Avruch, J., et al. 2009.** Activation of mTORC1 in two steps: Rheb-GTP activation of catalytic function and increased binding of substrates to raptor. *Biochemical Society transactions*. Février 2009, 37, pp. 223-6.

- Bae, E.J., Cho, M.J. et Kim, S.G. 2007. Metformin prevents an adaptive increase in GSH and induces apoptosis under the conditions of GSH deficiency in H4IIE cells. *Journal of toxicology and environmental health. Part A*. Août 2007, 70(15-16), pp. 1371-80.
- Bailey, Clifford J. 2017. Metformin : historical overview. *Diabetologia*. Mai 2017, 60:9, pp. 1566–1576.
- Barbai, T., et al. 2015. The importance of microenvironment: the role of CCL8 in metastasis formation of melanoma. *Oncotarget*. Octobre 2015, 6(30), pp. 29111-28.
- Barger, George et White, Frank David. 1923. The constitution of galegine. *The Biochemical Journal*. 1923, 17(6):827-35.
- Ben Sahra, I., et al. 2008. The antidiabetic drug metformin exerts an antitumoral effect in vitro and in vivo through a decrease of cyclin D1 level. *Oncogene*. 5 Juin 2008, 27(25), pp. 3576-86.
- Berg, J.M., Tymoczko, J.L. et Stryer, L. 2015. Hemoglobin: portrait of a protein in action. [auteur du livre] J.M. Berg, et al. *Biochemistry*. 2015, p. 1190.
- Bevers, E.M. et Williamson, P.L. 2016. Getting to the Outer Leaflet: Physiology of Phosphatidylserine Exposure at the Plasma Membrane. *Physiological reviews*. Avril 2016, 96(2), pp. 605-45.
- Bevona, Caroline, Goggins, William et Quinn, Timothy. 2003. Cutaneous melanomas associated with nevi. *Archives of dermatology*. Décembre 2003, 2003;139(12), pp. 1620-1624.
- Bharatam, P.V., Patel, D.S. et Iqbal, P. 2005. Pharmacophoric Features of Biguanide Derivatives: An Electronic and Structural Analysis. *Journal of medicinal chemistry*. 1 Décembre 2005, 48(24), pp. 7615-22.
- Bhuyan, B.K. 1979. Kinetics of cell kill by hyperthermia. *Cancer research*. Juin 1979, 39, pp. 2277-84.
- Birsoy, K., et al. 2014. Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to glucose limitation and biguanides. *Nature*. 3 Avril 2014, Vol. 508(7494), pp. 108–112.
- Blank, C., et al. 2004. PD-L1/B7H-1 inhibits the effector phase of tumor rejection by T cell receptor (TCR) transgenic CD8+ T cells. *Cancer research*. 1 Février 2004, 64(3), pp. 1140-5.
- Bochis, O.V., et al. 2015. The role of Skp2 and its substrate CDKN1B (p27) in colorectal cancer. *Journal of gastrointestinal and liver diseases*. Juin 2015, 24(2), pp. 225-34.
- Bodmer, M., et al. 2010. Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer. *Diabetes Care*. Juin 2010, 33(6), pp. 1304-8.
- Boissy, R.E. et Nordlund, J.J. 2011. Vitiligo: current medical and scientific understanding. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia*. Février 2011, 146(1), pp. 69-75.
- Bonnier, Gaston et De Layens, Georges. 1986. *Flore complète portative de la France, de la Suisse et de la Belgique*. Paris : Belin, 1986. ISBN 978-2-7011-1000-4.
- Bouchoucha, M., Uzzan, B. et Cohen, R. 2011. Metformin and digestive disorders. *Diabetes and Metabolism*. Avril 2011, 37(2), pp. 90-96.
- Boullié, M-C. 2012. Cryothérapie et cryochirurgie. *therapeutique-dermatologique.org*. [En ligne] 13 Février 2012. [Citation : 26 Octobre 2017.] <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1357>.
- Boutros, C., et al. 2016. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nature reviews. Clinical oncology*. Août 2016, 13(8), pp. 473-86.
- Bowker, S.L., et al. 2006. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care*. Février 2006, 29(2), pp. 254-8.
- Brandner, J.M. et Haass, N.K. 2013. Melanoma's connections to the tumour microenvironment. *Pathology*. Août 2013, 45(5), pp. 443-52.

- Breuer, J., et al. 2014.** Ultraviolet B light attenuates the systemic immune response in central nervous system autoimmunity. *Annals of neurology*. Mai 2014, 75(5), pp. 739-58.
- Bridges, H., et al. 2014.** Effects of metformin and other biguanides on oxidative phosphorylation in mitochondria. *Biochechimal Journal*. 15 Septembre 2014, 462(3), pp. 475–487.
- Broude, E.V., et al. 2007.** p21 (CDKN1A) is a negative regulator of p53 stability. *Cell cycle*. 15 Juin 2007, 6(12), pp. 1468-71.
- Brown, E.J., et al. 1994.** A mammalian protein targeted by G1-arresting rapamycin-receptor complex. *Nature*. 30 Juin 1994, 369(6483), pp. 756-8.
- Brown, M.S., Brunschede, G.Y. et Goldstein, J.L. 1975.** Inactivation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in vitro. An adenine nucleotide-dependent reaction catalyzed by a factor in human fibroblasts. *The Journal of biological chemistry*. 10 Avril 1975, 250(7), pp. 2502-9.
- Brunello, Franco. 1973.** *The Art of Dyeing in the History of Mankind*. [éd.] AATCC. Vicenza : s.n., 1973. p. 467. Définition d'Amorpha fruticosa en page 329. <https://books.google.fr/books?id=MI-vbcXDdssC&pg>.
- Bu, Z. et Callaway, D.J.E. 2011.** Chapter 5 - Proteins MOVE! Protein dynamics and long-range allostery in cell signaling. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. 12 Mai 2011, 83, pp. 163-221.
- Bulat, V., et al. 2011.** The mechanisms of action of phototherapy in the treatment of the most common dermatoses. *Collegium antropologicum*. Septembre 2011, 35(2), pp. 147-51.
- Buzzai, M., et al. 2007.** Systemic treatment with the antidiabetic drug metformin selectively impairs p53-deficient tumor cell growth. *Cancer research*. 15 Juillet 2007, 67(14), pp. 6745-52.
- Cader, A. et Jankowski, J. 1998.** Reflection of ultraviolet radiation from different skin types. *Health physics*. Février 1998, 74(2), pp. 169-72.
- Calhoun, M.W., Thomas, J.W. et Gennis, R.B. 1994.** The cytochrome oxidase superfamily of redox-driven proton pumps. *Trends in Biochemical Sciences*. Août 1994, 19(8), pp. 325-330.
- Cao, J., et al. 2014.** Low concentrations of metformin suppress glucose production in hepatocytes through AMP-activated protein kinase (AMPK). *The Journal of biological chemistry*. 25 Juillet 2014, 289(30), pp. 20435-46.
- Cao, X., et al. 2017.** The Clinical Effect of Metformin on the Survival of Lung Cancer Patients with Diabetes: A Comprehensive Systematic Review and Meta-analysis of Retrospective Studies. *Journal of Cancer*. 2 Août 2017, 8(13), pp. 2532-2541.
- Capeau, J. 2003.** Voies de signalisation de l'insuline : mécanismes affectés dans l'insulino-résistance. *Médecine sciences*. 15 Août 2003, 19(8-9), pp. 834–839.
- Carew, J.S., Kelly, K.R. et Nawrocki, S.T. 2011.** Mechanisms of mTOR inhibitor resistance in cancer therapy. *Targeted oncology*. Mars 2011, 6(1), pp. 17-27.
- CE, Commission Européenne. 2013.** *Règlements (UE) n° 344/2013 de la commission du 4 Avril 2013 modifiant les annexes 2,3,5 et 6 du règlement (CE) n°1223/2009 du parlement européen et du conseil relatif aux produits cosmétiques*. 2013. p. 59.
- Cerezo, M., et al. 2015.** Is it time to test biguanide metformin in the treatment of melanoma ? *Pigment Cell Melanoma*. Janvier 2015, 28(1), pp. 8–20.
- Cerezo, M., et al. 2013.** Metformin blocks melanoma invasion and metastasis development in AMPK/p53-dependent manner. *Molecular cancer therapeutics*. Août 2013, 12(8), pp. 1605-15.

Césarini, J-P. 2008. Génotoxicité UVA-UVB : les systèmes de réparations. [auteur du livre] Société Française de Photodermatologie SFPD. *Photodermatologie : photobiologie cutanée, photoprotection et photothérapie. 2ème édition.* Rueil-Malmaison : Arnette Wolters Kluwer France, 2008.

—. **2008.** Mélanogenèse et radiations ultraviolettes. [auteur du livre] Société Française de Photodermatologie SFPD. *Photodermatologie : photobiologie cutanée, photoprotection et photothérapie. 2ème édition.* Rueil-Malmaison : Arnette Wolters Kluwer France, 2008.

Chaube, B., et al. 2015. Targeting metabolic flexibility by simultaneously inhibiting respiratory complex I and lactate generation retards melanoma progression. *Oncotarget.* 10 Novembre 2015, 6(35), pp. 37281-99.

Chau-Van, C., et al. 2007. Metformin inhibits adenosine 5'-monophosphate-activated kinase activation and prevents increases in neuropeptide Y expression in cultured hypothalamic neurons. *Endocrinology.* Février 2007, 148(2), pp. 507-11.

Chen, K.K. et Anderson, R.C. 1947. The toxicity and general pharmacology of N1-p-chlorophenyl-N5-isopropyl biguanide. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 1947, 91, pp. 157–160.

Chen, L., et al. 2009. Structural insight into the autoinhibition mechanism of AMP-activated protein kinase. *Nature.* 25 Juin 2009, 459(7250), pp. 1146-9.

Chen, S.T., Geller, A.C. et Tsao, H. 2013. Update on the Epidemiology of Melanoma. *Current Dermatology Reports.* Mars 2013.

Chin-Lenn, L., Temple-Oberle, C. et McKinnon, J.G. 2015. Isolated limb infusion: Efficacy, toxicity and an evolution in the management of in-transit melanoma. *Plastic Surgery.* Printemps 2015, 23(1), pp. 25–30.

Choi, Y.G. 2017. The conquest of errors. *Journal of The Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.* Août 2017, 43(4), p. 213.

Chung, M.H., et al. 2003. Humoral immune response to a therapeutic polyvalent cancer vaccine after complete resection of thick primary melanoma and sentinel lymphadenectomy. *Journal of clinical oncology.* 15 Janvier 2003, 21(2), pp. 313-9.

ClinicalTrials.gov, NCT01638676. 2012. A Phase I/II Trial of Vemurafenib and Metformin to Melanoma Patients, NCT01638676. *ClinicalTrials.gov.* [En ligne] U.S. National Library of Medicine, 12 Juillet 2012. [Citation : 23 Octobre 2017.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01638676>.

ClinicalTrials.gov, NCT01840007. 2013. Pilot Study Evaluating the Efficacy and Safety of Metformin in Melanoma, NCT01840007. *ClinicalTrials.gov.* [En ligne] U.S. National Library of Medicine, 25 Avril 2013. [Citation : 23 Octobre 2017.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01840007>.

ClinicalTrials.gov, NCT02143050. 2016. Study of Dabrafenib, Trametinib and Metformin for Melanoma Patients, NCT02143050. *ClinicalTrials.gov.* [En ligne] U.S. National Library of Medicine, 23 Novembre 2016. [Citation : 23 Octobre 2017.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02143050>.

ClinicalTrials.gov, NCT02190838. 2014. Comparison of Melatonin or Metformin and Dacarbazine Combination Versus Dacarbazine Alone in Disseminated Melanoma, NCT02190838. *ClinicalTrials.gov.* [En ligne] U.S. National Library of Medicine, 15 Juillet 2014. [Citation : 23 Octobre 2017.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02190838>.

ClinicalTrials.gov, NCT03311308. 2017. A Trial of Pembrolizumab and Metformin Versus Pembrolizumab Alone in Advanced Melanoma, NCT03311308. *ClinicalTrials.gov.* [En ligne] U.S. National Library of Medicine, 17 Octobre 2017. [Citation : 23 Octobre 2017.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03311308>.

Coelho, S.G., et al. 2013. Non-invasive diffuse reflectance measurements of cutaneous melanin content can predict human sensitivity to ultraviolet radiation. *Experimental dermatology.* Avril 2013, 22(4), pp. 266-71.

- Coelho, S.G., et al. 2009. Short- and long-term effects of UV radiation on the pigmentation of human skin. *The journal of investigative dermatology*. Août 2009, 14(1), pp. 32-5.
- Cohen, G.M. 1997. Caspases : the executioners of apoptosis. *The biochemical journal*. 15 Août 1997, 326 (Pt 1), pp. 1-16.
- COLIPA, The European Cosmetics Association. 2005. *Guidelines for Evaluating Sun Product Water Resistance*. Bruxelles, Belgium : s.n., 2005.
- . 2006. *Recommendation N°16*. Bruxelles, Belgium : s.n., 2006.
- Collège des Enseignants en Dermatologie de France. 2005. Comprendre la peau. Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Masson, 2005, Vol. 2005;132:85-48.
- Cumbertin, R., et al. 1985. Isolation perfusion for malignant melanoma of the extremity: a review. *Journal of clinical oncology*. Juillet 1985, 3(7), pp. 1022-31.
- Curd, F.H.S., Davey, D.G. et Rose, F.L. 1945. Studies on synthetic antimalarial drugs. Some biguanide derivatives as new types of antimalarial substances with both therapeutic and causal prophylactic activity. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. 1945, 39, pp. 208–216.
- Curran, M.A., et al. 2010. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2 Mars 2010, 107(9), pp. 4275-80.
- D'Alberti de Villeneuve, François. 1835. *Grand Dictionnaire Français-Italien composé sur les dictionnaires de l'Académie de France et de la Crusca, enrichi de tous les termes techniques des Sciences et des Arts. Seconde édition*. [éd.] Nervetti Louis. Milan : s.n., 1835. p. 1308. Vol. 2ème, Ouvrage original détenu par la Bibliothèque Nationale d'Autriche. Définition de "Faux-indigo" en page 495.
<https://books.google.fr/books?id=qBFfAAAAcAAJ>.
- Damsky, W.E., Theodosakis, N. et Bosenberg, M. 2014. Melanoma metastasis : new concepts and evolving paradigms. *Oncogene*. 2014, 33, 2413-2422.
- De Jager, J., et al. 2011. Traitement par metformine et déficit en vitamine B12. *Médecine des maladies métaboliques*. Mars 2011, H-S 1, pp. 51-52.
- Delaney, G., Barton, M. et Jacob, S. 2004. Estimation of an optimal radiotherapy utilization rate for melanoma: a review of the evidence. *Cancer*. 15 Mars 2004, 100(6), pp. 1293-301.
- Derewenda, U., et al. 1989. Molecular structure of insulin: the insulin monomer and its assembly. *British medical bulletin*. Janvier 1989, 45(1), pp. 4-18.
- Destefano, M.A. et Jacinto, E. 2013. Regulation of insulin receptor substrate-1 by mTORC2 (mammalian target of rapamycin complex 2). *Biochemical Society transactions*. Août 2013, 41(4), pp. 896-901.
- D'Orazio, J., et al. 2013. UV Radiation and the Skin. *International journal of molecular sciences*. Juin 2013, 14(6), pp. 12222–12248.
- Dorsam, R.T. et Gutkind, J.S. 2007. G-protein-coupled receptors and cancer. *Nature reviews. Cancer*. Février 2007, 7, pp. 79-94.
- Dowling, R.J., et al. 2007. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells. *Cancer research*. 15 Novembre 2007, 67(22), pp. 10804-12.
- Dowling, R.J., Goodwin, P.J. et Stambolic, V. 2011. Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment. *BMC medicine*. 6 Avril 2011, 9, p. 33.

- Dummer, R., et al. 2017.** Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncology*. Avril 2017, 18(4), pp. 435-445.
- Dunn, G.P., et al. 2002.** Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nature immunology*. Novembre 2002, 3(11), pp. 991-8.
- Dunn, G.P., Koebel, C.M. et Schreiber, R.D. 2006.** Interferons, immunity and cancer immunoediting. *Nature reviews. Immunology*. Novembre 2006, 6(11), pp. 836-48.
- Dziubak, A. et Wójcicka, G. 2017.** The pathophysiological basis of the protective effects of metformin in heart failure. *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej*. 24 Août 2017, 71(1), pp. 773-787.
- Eggermont, A.M., et al. 2008.** Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet*. 12 Juillet 2008, 372(9633), pp. 117-26.
- El Jami, Mounia. 2016.** *L'évolution de l'immunothérapie dans le traitement du mélanome métastatique*. Paris : Université Paris-Descartes, 2016. p. 95.
- Elmore, S. 2007.** Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic pathology*. Juin 2007, 35(4), pp. 495-516.
- EMA, European Medicines Agency. 2010.** *European Medicines Agency recommends suspension of Avandia®, Avandamet® et Avaglim®*. Press Office. 2010. p. 2. EMA/585784/2010 - 23 Septembre 2010.
- Esquivel, M.A. et Lansang, C. 2017.** Optimizing diabetes treatment in the presence of obesity. *Cleveland clinic journal of medicine*. Juillet 2017, 84(1).
- Euro+Med Plantbase, the information resource for Euro-Mediterranean plant diversity. 2011.** Galega officinalis L. *bgbm.org*. [En ligne] Botanic Garden and Botanical Museum Berlin-Dahlem, Janvier 2011. [Citation : 15 Novembre 2017.] <http://ww2.bgbm.org/euroPlusMed/PTaxonDetail.asp?UUID=24203356-016B-4B74-A85B-6118E923D05D>.
- Evans, J.M., et al. 2005.** Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ*. 4 Juin 2005, 330 (7503), pp. 1304-5.
- Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie. 2017.** La peau et les phanères. *Histologie : organes, systèmes et appareils*. [En ligne] 2017. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/peau.html>.
- Fadok, V.A., et al. 2000.** A receptor for phosphatidylserine-specific clearance of apoptotic cells. *Nature*. 4 Mai 2000, 405(6782), pp. 85-90.
- Fajuyigbe, D. et Young, A.R. 2016.** The impact of skin colour on human photobiological responses. *Pigment cell & Melanoma research*. Novembre 2016, 29(6), pp. 607-618.
- Feng, Y., et al. 2014.** Metformin promotes autophagy and apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma by downregulating Stat3 signaling. *Cell death & disease*. 27 Février 2014, 5.
- Fitzwalter, B.E. et Thorburn, A. 2015.** Recent insights into cell death and autophagy. *The FEBS journal*. Novembre 2015, 282(22), pp. 4279-88.
- Flaherty, K.T., et al. 2012.** Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *The New England Journal of Medicine*. 1 Novembre 2012, 367(18), pp. 1694-703.
- Flajolet, A. 2008.** *Mission au profit du gouvernement relative aux disparités territoriales des politiques de prévention sanitaire. Annexe 1 : La prévention : définition et comparaisons*. Paris : s.n., 2008. 28 Avril 2008.
- Folkman, J. 2002.** Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Seminars in oncology*. Décembre 2002, 29(6 Suppl 16), pp. 15-8.

- Fondation ARC, Association pour le Recherche sur le Cancer et INCa, Institut National du Cancer. 2013. Rôle du microenvironnement dans la tumorigenèse et la progression tumorale. Avril 2013, p. 96.
- Foretz, M. et Viollet, B. 2009. Mécanisme d'action hépatique de la metformine dans le diabète de type 2. *Médecine des maladies métaboliques*. 2009, 3, pp. 48-54.
- Foretz, M., et al. 2010. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. *Journal of clinical Investigation*. 2010, 120, pp. 2355-2369.
- Foretz, M., et al. 2006. Régulation du métabolisme énergétique par l'AMPK. *Médecine/Sciences*. 23 Janvier 2006, 22, pp. 381-8.
- Foretz, M., et al. 2005. Short-term overexpression of a constitutively active form of AMP-activated protein kinase in the liver leads to mild hypoglycemia and fatty liver. *Diabetes*. 5 Mai 2005, 54(5), pp. 1331-9.
- Frasca, F., et al. 2008. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases. *Archives of physiology and biochemistry*. Février 2008, 114(1), pp. 23-37.
- Galluzzi, L. et Kroemer, G. 2012. Autophagy mediates the metabolic benefits of endurance training. *Circulation research*. 11 Mai 2012, 110(10), pp. 1276-8.
- Garcia, E.Y. 1950. Flumamine, a new synthetic analgesic and antifu drug. *Journal of the Philippine Medical Association*. 1950, 26, pp. 287-293.
- Garnier, Marcel et Valery, Delamare. 1972. *Dictionnaire des termes techniques de médecine*. Paris : Maloine S.A. Editeur, 1972. p. 1216.
- Gatti, G., et al. 2017. Antiproliferative and pro-apoptotic activity of melatonin analogues on melanoma and breast cancer cells. *Oncotarget*. 15 Septembre 2017, 8(40), pp. 68338-68353.
- Gilaberte, Y. et Gonzalez, S. 2010. Update on Photoprotection. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2010, 101:8, pp. 659-672.
- Giles, M.H. et Coventry, B.J. 2013. Isolated limb infusion chemotherapy for melanoma: an overview of early experience at the Adelaide Melanoma Unit. *Cancer Management and Research*. Août 2013, 5, pp. 243-249.
- Giovannucci, E., et al. 2010. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA: a cancer journal for clinicians*. Juillet-Août 2010, 60(4), pp. 207-21.
- Glick, D., Barth, S. et Macleod, K.F. 2010. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *The Journal of Pathology*. Mai 2010, 221(1), pp. 3-12.
- Gonzalez, S., Fernandez-Lorente, M. et Gilaberte-Calzada, Y. 2008. The latest on skin photoprotection. *Clinics in Dermatology*. 2008, 26:6, pp. 614-626.
- Gotlieb, W.H., et al. 2008. In vitro metformin anti-neoplastic activity in epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. Août 2008, 110(2), pp. 246-50.
- Graham, G.G., et al. 2011. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clinical pharmacokinetics*. Février 2011, 50(2), pp. 81-98.
- Grob, J.-J., Richard, M.-A. et Gaudy-Marqueste, C. 2012. Mélanome cutané. *Thérapeutique dermatologique*. [En ligne] 15 Février 2012. http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1214&var_recherche=M%C3%A9lanome%20cutan%C3%A9.
- Guertin, D.A. et Sabatini, D.M. 2007. Defining the role of mTOR in cancer. *Cancer cell*. Juillet 2007, 12(1), pp. 9-22.
- Guillot, Bernard et Du-Thanh, Aurélie. 2012. Tumeurs malignes cutanées épithéliales et mélaniques. *La revue du praticien*. Février 2012, Vol. 62, pp. 247-249.

- Gwinn, D.M., et al. 2008.** AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint. *Molecular cell*. 25 Avril 2008, 30(2), pp. 214-26.
- Habif, Thomas P., et al. 2008.** *Maladies cutanées : diagnostic et traitement*. s.l. : Elsevier Masson, 2008. p. 598. ISBN 978-2-84299-838-7.
- Hao, M.Z., et al. 2014.** Novel anti-melanoma treatment: focus on immunotherapy. *Chinese Journal of Cancer*. Septembre 2014, 33(9):458-65.
- Hardie, D.G., Carling, D. et Sim, A.T.R. 1989.** The Amp-Activated Protein-Kinase – a Multisubstrate Regulator of Lipid-Metabolism. *Trends in Biochemical Sciences*. 1989, 14, pp. 20–23.
- Hardie, D.G., Ross, F.A. et Hawley, S.A. 2012.** AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*. 22 Mars 2012, 13, pp. 251–262.
- Hardy, J.D. et Muschenheim, C. 1934.** The radiation of heat from the human body. IV. The emission, reflection, and transmission of infra-red radiation by the human skin. *The Journal of Clinical Investigation*. Septembre 1934, 13(5), pp. 817–831.
- Hart, T., et al. 2016.** Toward Repurposing Metformin as a Precision Anti-Cancer Therapy Using Structural Systems Pharmacology. *Scientific Reports*. 4 Février 2016, 6, p. 20441.
- HAS, Haute Autorité de Santé. 2014.** *Diabète de type 2 de l'adulte*. Guide Parcours de Soins. Saint-Denis La Plaine : s.n., 2014. p. 71. Mars 2014..
- **2006.** *Stratégie de diagnostic précoce du mélanome*. 2006. p. 108. Octobre 2006.
- **2013.** *Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2*. Recommandations pour la pratique clinique. 2013. p. 25. Janvier 2013.
- **2012.** *Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique : Cancer colorectal et Adénocarcinome*. Guide Affection de Longue Durée N°30. 2012. p. 57.
- **2010.** *Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique : Cancer de l'ovaire*. Guide Affection de Longue Durée N°30. 2010. p. 40.
- **2010.** *Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique : Cancer du pancréas*. Guide Affection de Longue Durée N°30. 2010. p. 31. Novembre 2010.
- **2010.** *Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique : Cancer du sein*. Guide Affection de Longue Durée N°30. 2010. p. 52. Janvier 2010.
- **2010.** *Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique : Cancer primitif du foie*. Guide Affection de Longue Durée N°30. 2010. p. 33. Novembre 2010.
- **2013.** *Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique : Cancers broncho-pulmonaires*. Guide du parcours de soins. 2013. p. 47. Juillet 2013.
- **2012.** *Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique : Mélanome cutané*. Guide Affection de Longue Durée N°30. 2012. Janvier 2012.
- Hayward, N.K., et al. 2017.** Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature*. 11 Mai 2017, 545, pp. 175–180.
- He, W., et al. 2012.** A crosstalk imbalance between p27(Kip1) and its interacting molecules enhances breast carcinogenesis. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals*. Septembre 2012, 27(7), pp. 399-402.
- Henderson, D., et al. 2017.** Metformin Has Positive Therapeutic Effects in Colon Cancer and Lung Cancer. *The American journal of the medical sciences*. Septembre 2017, 354(3), pp. 246-251.

- Hernández, B., et al. 2015.** Protonation–deprotonation and structural dynamics of antidiabetic drug metformin. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 10 Octobre 2015, 114, pp. 42-48.
- Hirsch, H.A., Iliopoulos, D. et Struhl, K. 2013.** Metformin inhibits the inflammatory response associated with cellular transformation and cancer stem cell growth. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 15 Janvier 2013, 110(3), pp. 972-7.
- Ho, H. et Ganesan, A.K. 2011.** The pleiotropic roles of autophagy regulators in melanogenesis. *Pigment cell & melanoma research*. Août 2011, Vol. 24(4), pp. 595-604.
- Hoffmann, K., et al. 2000.** Change in ultraviolet (UV) transmission following the application of vaseline to non-irradiated and UVB-exposed split skin. *British Journal of Dermatology*. Septembre 2000, 143(3), pp. 532–538.
- Homet Moreno, B. et Ribas, A. 2015.** Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers. *British Journal of Cancer*. 28 Avril 2015, 112(9), pp. 1421–1427.
- Hosono, K., et al. 2010.** Metformin suppresses azoxymethane-induced colorectal aberrant crypt foci by activating AMP-activated protein kinase. *Molecular carcinogenesis*. Juillet 2010, 49(7), pp. 662-71.
- Huang, W., Castelino, R.L. et Peterson, G.M. 2017.** Lactate Levels with Chronic Metformin Use: A Narrative Review. *Clinical drug investigation*. 23 Août 2017.
- IARC, International Agency for Research on Cancer. 2012.** Melanoma of skin : incidence ASR both sexes. *Globocan.iarc.fr*. [En ligne] 2012. [Citation : 06 Août 2017.] <http://globocan.iarc.fr/Pages/Map.aspx>.
- INCa, Institut National du Cancer. 2017.** La Semaine de prévention et de dépistage des cancers de la peau. *E-cancer.fr*. [En ligne] 2 Mai 2017. [Citation : 9 Octobre 2017.] <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Detection-precoce-des-cancers-de-la-peau/Journee-du-SNDV>.
- . 2016. *Les cancers en France : les données (Edition 2015)*. 2016. p. 240. Avril 2016.
- . 2010. *Les traitements de mélanome de la peau*. 2010. p. 80. Octobre 2010.
- . 2013. *Mélanome cutané métastatique : rapport intégral*. Boulogne-Billancourt : Collection Avis & Recommandations, 2013. p. 212. Septembre 2013.
- . 2008. *Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2008*. 2008.
- . 2016. Qu'est-ce qu'un cancer de la peau ? *E-cancer.fr*. [En ligne] 13 Octobre 2016. [Citation : 12 Juillet 2017.] <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-des-cancers-de-la-peau/Les-cancers-de-la-peau>.
- InfoCancer. 2016.** La stadification. *Arcagy.org*. [En ligne] 31 Juillet 2016. [Citation : 15 Juillet 2017.] <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/autres-cancers/melanome/formes-de-la-maladie/la-stadification.html>.
- INPN, Inventaire National du Patrimoine Naturel. 2017.** Galega officinalis L., 1753. *inpn.mnhn.fr*. [En ligne] Muséum national d'Histoire naturelle [Ed]. 2003-2017, 15 Novembre 2017. [Citation : 15 Novembre 2017.] https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/99260.
- INSERM, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. 2017.** Cancer - Enjeux médicaux. *Inserm.fr*. [En ligne] 2017. [Citation : 12 Juillet 2017.] <https://www.inserm.fr/thematiques/cancer/enjeux/enjeux-medicaux>.
- InVS, Institut de Veille Sanitaire. 2016.** Diabète. *Invs.santepubliquefrance.fr*. [En ligne] 8 Novembre 2016. [Citation : 8 Août 2017.] <http://invs.santepubliquefrance.fr//Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete>.

- Inzucchi, S.E., et al. 2015. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 13 Janvier 2015, 58, pp. 429–442.
- Inzucchi, Sylvio E., et al. 2015. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015 : a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 13 Janvier 2015, 58, pp. 429-442.
- IRSN, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire. 2017. Le radon. *Irsn.fr*. [En ligne] Novembre 2017. [Citation : 18 Février 2018.] <http://www.irsn.fr/FR/connaissances/Environnement/expertises-radioactivite-naturelle/radon/Pages/5-cartographie-potentiel-radon-commune.aspx#.Wonllzvjkpo>.
- iSkin, MY JUNGLY. 2017. iSkin application. *iskin-app.com*. [En ligne] MY JUNGLY, 6 Novembre 2017. [Citation : 6 Novembre 2017.] <https://www.iskin-app.com/>.
- IUPAC, International Union of Pure and Applied Chemistry. 2014. *Compendium of Chemical Terminology : Gold Book*. 2014. p. 1622.
- Janjetovic, K., et al. 2011. In vitro and in vivo anti-melanoma action of metformin. *European journal of pharmacology*. 15 Octobre 2011, 668(3), pp. 373-82.
- Jansen, R., et al. 2013. Photoprotection : Part II. Sunscreen : Development, efficacy, and controversies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013, 69:6, p. 867.
- Jeanmougin, M. 2017. Photosensibilisation. *Thérapeutique dermatologique*. [En ligne] 9 Mars 2017. <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1265>.
- John, H.E. et Mahaffey, P.J. 2014. Laser ablation and cryotherapy of melanoma metastases. *Journal of surgical oncology*. Mars 2014, 109(4), pp. 296-300.
- Jones, R.G., et al. 2005. AMP-activated protein kinase induces a p53-dependent metabolic checkpoint. *Molecular cell*. 29 Avril 2005, 18(3), pp. 283-93.
- Juzeniene, A. et Moan, J. 2012. Beneficial effects of UV radiation other than via vitamin D production. *DermatoEndocrinology*. 1 Avril 2012, 4(2), pp. 109–117.
- Kathuria, D., Bankar, A.A. et Bharatam, P.V. 2018. "What's in a structure?" The story of biguanides. *Journal of Molecular Structure*. 15 Janvier 2018, 1152, pp. 61-78.
- Keir, M.E., et al. 2008. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annual Review of Immunology*. 2008, 26:677-704.
- Kersse, K., et al. 2011. Interaction patches of procaspase-1 caspase recruitment domains (CARDs) are differently involved in procaspase-1 activation and receptor-interacting protein 2 (RIP2)-dependent nuclear factor κ B signaling. *The journal of biological chemistry*. Octobre 2011, 286(41), pp. 35874-82.
- Kienle, A., et al. 1996. Why do veins appear blue? A new look at an old question. *Applied optics*. 1 Mars 1996, 35(7), p. 1151.
- Kim, D.H., et al. 2002. mTOR interacts with raptor to form a nutrient-sensitive complex that signals to the cell growth machinery. *Cell*. 26 Juillet 2002, 110(2), pp. 163-75.
- Kim, J., et al. 2011. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nature cell biology*. Février 2011, 13(2), pp. 132-41.
- Kim, J., et al. 2016. Anti-cancer effect of metformin by suppressing signaling pathway of HER2 and HER3 in tamoxifen-resistant breast cancer cells. *Tumour biology*. Mai 2016, 37, pp. 5811-9.

- Kim, S.H., Kim, S.C. et Ku, J.L. 2017. Metformin increases chemo-sensitivity via gene downregulation encoding DNA replication proteins in 5-Fu resistant colorectal cancer cells. *Oncotarget*. 11 Mai 2017, 8(34), pp. 56546-56557.
- Kim, S.J., Nian, C. et McIntosh, C.H. 2010. GIP increases human adipocyte LPL expression through CREB and TORC2-mediated trans-activation of the LPL gene. *Journal of lipid research*. Novembre 2010, 51(11), pp. 3145-57.
- Kim, T.H., et al. 2014. Metformin against Cancer Stem Cells through the Modulation of Energy Metabolism: Special Considerations on Ovarian Cancer. *BioMed Research International*. 24 Juin 2014.
- Kimura, N., et al. 2003. A possible linkage between AMP-activated protein kinase (AMPK) and mammalian target of rapamycin (mTOR) signalling pathway. *Genes to cells : devoted to molecular & cellular mechanisms*. Janvier 2003, 8(1), pp. 65-79.
- Kisfalvi, K., et al. 2007. Insulin potentiates Ca²⁺ signaling and phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate hydrolysis induced by Gq protein-coupled receptor agonists through an mTOR-dependent pathway. *Endocrinology*. Juillet 2007, 148, pp. 3246-57.
- Kisfalvi, K., et al. 2009. Metformin disrupts crosstalk between G protein-coupled receptor and insulin receptor signaling systems and inhibits pancreatic cancer growth. *Cancer research*. 15 Août 2009, 69(16), pp. 6539-45.
- Klionsky, D.J., et al. 2008. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy in higher eukaryotes. *Autophagy*. 16 Février 2008, 4(2), pp. 151–175.
- Knowler, W.C., et al. 2002. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England journal of medicine*. Février 2002, 346(6), pp. 393-403.
- Kölmet, K.F., et al. 2005. Prior immunisation of patients with malignant melanoma with vaccinia or BCG is associated with better survival. An European Organization for Research and Treatment of Cancer cohort study on 542 patients. *European journal of cancer*. Janvier 2005, 41(1), pp. 118-25.
- Kordon, C. 2017. Encyclopaedia Universalis : SIGNALISATION, biologie. *universalis.fr*. [En ligne] Octobre 2017. [Citation : 10 Octobre 2017.] <https://www.universalis.fr/encyclopedie/signalisation-biologie/>.
- Kudo, N., et al. 1996. Characterization of 5'AMP-activated protein kinase activity in the heart and its role in inhibiting acetyl-CoA carboxylase during reperfusion following ischemia. *Biochimica et biophysica acta*. 31 Mai 1996, 1301, pp. 67-75.
- Kuhajda, F.P. 2000. Fatty-acid synthase and human cancer: new perspectives on its role in tumor biology. *Nutrition*. Mars 2000, 16(3), pp. 202-8.
- Kundu, M., et al. 2008. Ulk1 plays a critical role in the autophagic clearance of mitochondria and ribosomes during reticulocyte maturation. *Blood*. 15 Août 2008, 112(4), pp. 1493-502.
- Lacarrubba, F., Nasca, M.R. et Micali, G. 2008. Advances in the use of topical imiquimod to treat dermatologic disorders. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. Février 2008, 4(1), pp. 87–97.
- Lambalez, Florence, Mayans, Sofia et Cheroutre, Hilde. 2013. *Lymphocytes : Intraepithelial*. San Diego (California, USA) : eLS., 2013.
- Langan, R.C. et Goodbred, A.J. 2017. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *American family physician*. 15 Septembre 2017, 96(6), pp. 384-389.
- Larkin, J., et al. 2015. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *The New England Journal of Medicine*. 2 Juillet 2015, 373, pp. 23-34.
- Latha, M.S., et al. 2013. Sunscreening Agents : A Review. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. Janvier 2013, 6(1), pp. 16–26.

- Lauters, G. 2012.** La lumière contre le cancer. *reflexions.uliege.be*. [En ligne] Université de Liège, Belgique, 27 Janvier 2012. [Citation : 8 Novembre 2017.] http://www.reflexions.uliege.be/cms/c_41432/fr/la-lumiere-contre-le-cancer?part=2.
- Le Coz, V., et al. 2016.** IGF-1 contributes to the expansion of melanoma-initiating cells through an epithelial-mesenchymal transition process. *Oncotarget*. 13 Décembre 2016, 7(50), pp. 82511–82527.
- Leccia, M-T. 2008.** Erythème actinique. [auteur du livre] Société Française de Photodermatologie SFPD. *Photodermatologie : photobiologie cutanée, photoprotection et photothérapie. 2ème édition*. Rueil-Malmaison : Arnette Wolters Kluwer France, 2008.
- . **2008.** Photocarcinogenèse - Carcinomes et mélanomes. [auteur du livre] Société Française de Photodermatologie SFPD. *Photodermatologie : photobiologie cutanée, photoprotection et photothérapie. 2ème édition*. Rueil-Malmaison : Arnette Wolters Kluwer France, 2008.
- LEEM, Les entreprises du médicament. 2011.** L'innovation thérapeutique, un processus long et coûteux. *leem.org*. [En ligne] 4 Mai 2011. [Citation : 8 Novembre 2017.] <http://www.leem.org/article/l-innovation-therapeutique-un-processus-long-couteux-0>.
- LEEM, Les Entreprises du Médicament. 2010.** Le développement clinique, prélude à la mise sur le marché. *Leem.org*. [En ligne] 28 Avril 2010. [Citation : 12 Octobre 2017.] <http://www.leem.org/article/developpement-clinique-prelude-mise-sur-marche-0>.
- Lens, M.B. et Dawes, M. 2003.** Isolated limb perfusion with melphalan in the treatment of malignant melanoma of the extremities: a systematic review of randomised controlled trials. *The Lancet. Oncology*. Juin 2003, 4(6), pp. 359-64.
- Lestiboudois, Thémistocle. 1827.** *Botanographie Belgique, ou Flore du nord de la France, et de la Belgique proprement dite ; ouvrage disposé selon la méthode naturelle, contenant les tableaux analytiques de François-Joseph Lestiboudois*. Paris : Roret (Paris), 1827. p. 498. Original détenu par l'Université de Harvard. Mention du Galéga en page 441. <https://books.google.fr/books?id=ACQaAAAAYAAJ&pg>.
- Levy, J.M. et Thorburn, A. 2011.** Targeting Autophagy During Cancer Therapy to Improve Clinical Outcomes. *Pharmacology & therapeutics*. Juillet 2011, 131(1), pp. 130-41.
- Liang, J., et al. 2007.** The energy sensing LKB1-AMPK pathway regulates p27(kip1) phosphorylation mediating the decision to enter autophagy or apoptosis. *Nature cell biology*. Février 2007, 9(2), pp. 218-24.
- Libby, G., et al. 2009.** New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. Septembre 2009, 32(9), pp. 1620-5.
- Lim, C.T., Kola, B. et Korbonits, M. 2010.** AMPK as a mediator of hormonal signalling. *Journal of molecular endocrinology*. Février 2010, 44(2), pp. 87-97.
- Lionetti, N. et Rigano, L. 2017.** The New Sunscreens among Formulation Strategy, Stability Issues, Changing Norms, Safety and Efficacy Evaluations. *Cosmetics*. 16 Mai 2017, 4(2), p. 15.
- Lister, T., Wright, P.A. et Chappell, P.H. 2012.** Optical properties of human skin. *Journal of biomedical optics*. Septembre 2012, 17(9), pp. 90901-1.
- Litchfiel, L.M., et al. 2015.** Hyperglycemia-induced metabolic compensation inhibits metformin sensitivity in ovarian cancer. *Oncotarget*. 15 Septembre 2015, 6(27), pp. 23548–23560.
- Logie, L., et al. 2012.** Cellular responses to the metal-binding properties of metformin. *Diabetes*. Juin 2012, 61(6), pp. 1423-33.
- Long, G.V., et al. 2015.** Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 1 Août 2015, 386(9992), pp. 444-51.

- Lopiccolo, J., Ballas, M.S. et Dennis, P.A. 2007. PTEN hamartomatous tumor syndromes (PHTS): rare syndromes with great relevance to common cancers and targeted drug development. *Critical reviews in oncology/hematology*. Septembre 2007, 63(3), pp. 203-14.
- Lu, C., et al. 2016. The expression profiles and regulation of PD-L1 in tumor-induced myeloid-derived suppressor cells. *Oncoimmunology*. Octobre 2016, 5(12), p. e1247135.
- Luke, J.J. et Hodi, F.S. 2013. Ipilimumab, vemurafenib, dabrafenib, and trametinib : synergistic competitors in the clinical management of BRAF mutant malignant melanoma. *The oncologist*. Juin 2013, 8(6):717-25.
- Luke, J.J., et al. 2017. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nature reviews. Clinical oncology*. Août 2017, 14(8), pp. 463-482.
- Madiraju, A.K., et al. 2014. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature*. 26 Juin 2014, 510(7506), pp. 542-6.
- Madsen, E. et Gitlin, J.D. 2007. Copper and iron disorders of the brain. *Annual review of neuroscience*. 2007, 30, pp. 317-37.
- Maiuri, M.C., et al. 2009. Control of autophagy by oncogenes and tumor suppressor genes. *Cell death and differentiation*. Janvier 2009, 16(1), pp. 87-93.
- Majno, G. et Joris, I. 1995. Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death. *The american journal of pathology*. Janvier 1995, 146(1), pp. 3-15.
- Malki, A. et Youssef, A. 2011. Antidiabetic drug metformin induces apoptosis in human MCF breast cancer via targeting ERK signaling. *Oncology research*. 2011, 19(6), pp. 275-85.
- Malley, C.O. et Pidgeon, G.P. 2015. The mTOR pathway in obesity driven gastrointestinal cancers: Potential targets and clinical trials. *BBA clinical*. 12 Novembre 2015, 5, pp. 29-40.
- Massey, A., Kiffin, R. et Cuervo, A.M. 2004. Pathophysiology of chaperone-mediated autophagy. *The international journal of biochemistry & cell biology*. Décembre 2004, 36(12), pp. 2420-34.
- Matthioli, Petri Andreae. 1554. *Petri Andreae Matthioli Medici Senensis Commentarii, in Libros sex Pedacii Dioscoridis Anazarbei, de Materia Medica, Adjectis quàm plurimis plantarum & animalium imaginibus, eodem authore*. [éd.] apud Vincentium Valgrisium (Venetijs). 1ère. Venetijs (Venise) : Officina Erasmiana ([Reprod.] Banque Nationale de France - BNF Gallica), 1554. p. 707. <http://catalogue.bnf.fr/ark:/12148/cb372449468>.
- Matthioli, Pietro Andrea et Pedanius, Dioscorides. 1744. *I discorsi di M. Pietro Andrea Matthioli sanese, medico cesareo, ... nei sei libri di Pedacio Dioscoride Anazarbeo della materia medicinale... Con le figure tirate dalle naturali, & viue piante, & animali...* [éd.] Niccolò Pezzana. Venezia (Venise) : Studio di Padoa ([Reprod.] Università degli studi di Ferrara : Istituto Botanico), 1744. p. 842. ANTICHI BOTANICA 700.019.
- Maverakis, E., et al. 2015. Metastatic melanoma - a review of current and future treatment options. *Acta dermato-venereologica*. Mai 2015, 95(5), pp. 516-24.
- McArthur, G.A., et al. 2014. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncology*. Mars 2014, 15(3), pp. 323-32.
- McCubrey, J.A., et al. 2012. Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR Cascade Inhibitors: How Mutations Can Result in Therapy Resistance and How to Overcome Resistance. *Oncotarget*. Octobre 2012, 3(10), pp. 1068–1111.
- McGrath, J.A. et Uitto, J. 2010. Anatomy and organization of human Skin. [éd.] T. Burns, et al. *Rook's Textbook of Dermatology, Eighth Edition*. 6 Mai 2010.

- Mei, Z.B., et al. 2014.** Survival benefits of metformin for colorectal cancer patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 19 Mars 2014, 9(3).
- Mélistopoulos, Alexandre et Levacher, Christine. 2012.** *La peau : Structure et physiologie (2ème édition)*. Paris : Lavoisier SAS, 2012. p. 272. ISBN : 978-2-7430-1369-1.
- Memmott, R.M., et al. 2010.** Metformin prevents tobacco carcinogen--induced lung tumorigenesis. *Cancer prevention research*. Septembre 2010, 3(9), pp. 1066-76.
- Messmer, U.K. et Pfeilschifter, J. 2000.** New insights into the mechanism for clearance of apoptotic cells. *BioEssays*. Octobre 2000, 22(10), pp. 878-881.
- Meunier, L. 2008.** Photo-immunologie. [auteur du livre] Société Française de Photodermatologie SFPD. *Photodermatologie : photobiologie cutanée, photoprotection et photothérapie. 2ème édition*. Rueil-Malmaison : Arnette Wolters Kluwer France, 2008.
- Meynadier, J. et Bédane, C. 2008.** Dépression saisonnière - Luminothérapie. [auteur du livre] Société Française de Photodermatologie SFPD. *Photodermatologie : photobiologie cutanée, photoprotection et photothérapie. 2ème édition*. Rueil-Malmaison : Arnette Wolters Kluwer France, 2008.
- Migault, Mélodie. 2017.** *La séquestration de microARN dans le mélanome métastatique : du mécanisme moléculaire au candidat thérapeutique*. Rennes : Université de Rennes 1, 2017. p. 179.
- Mijaljica, D., Prescott, M. et Devenish, R.J. 2011.** Microautophagy in mammalian cells: revisiting a 40-year-old conundrum. *Autophagy*. Juillet 2011, 7(7), pp. 673-82.
- Miller, A.J. et Mihm, M.C. 2006.** Melanoma. *The New England Journal of Medicine*. 6 Juillet 2006, 355:51-65.
- Mitra, A.K., et al. 2012.** MicroRNAs reprogram normal fibroblasts into cancer-associated fibroblasts in ovarian cancer. *Cancer discovery*. Décembre 2012, 2(12), pp. 1100-8.
- Moll, I., et al. 2005.** Human Merkel cells - Aspects of cell biology, distribution and functions. *European Journal of Cell Biology*. Mars 2005. 84(2-3):259-71.
- Montaudié, H., et al. 2017.** Metformin monotherapy in melanoma: a pilot, open-label, prospective, and multicentric study indicates no benefit. *Pigment cell & melanoma research*. Mai 2017, 30(3), pp. 378-380.
- Morcos, E., et al. 2010.** Inhibition of cancer cell replication by inorganic nitrite. *Nutrition and cancer*. 2010, 62(4), pp. 501-4.
- Mudigonda, T., Dabade, T.S. et Feldman, S.R. 2012.** A review of targeted ultraviolet B phototherapy for psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Avril 2012, 66(4), pp. 664-72.
- Muller, P. et PAC, Pure and Applied Chemistry. 1994.** Glossary of terms used in physical organic chemistry (IUPAC Recommendations 1994). *Pure and Applied Chemistry*. 1994, Vol. 66, pp. 1365-3075. Mention de la liaison hydrogène en page 1123.
- Muller, P.A. et Vousden, K.H. 2014.** Mutant p53 in cancer: new functions and therapeutic opportunities. *Cancer cell*. 17 Mars 2014, 25(3), pp. 304-17.
- Murtola, T.J., et al. 2008.** Antidiabetic medication and prostate cancer risk: a population-based case-control study. *American journal of epidemiology*. 15 Octobre 2008, 168(8), pp. 925-31.
- Nativi, Lesia. 2016.** *Mélanome cutané : des nouveaux traitements porteurs d'espoir*. Marseille : Faculté de Pharmacie de Marseille, 2016. p. 98.
- Nature Education. 2014.** Cell Signaling. *Nature.com*. [En ligne] Nature Education, 2014. [Citation : 10 Octobre 2017.] <https://www.nature.com/scitable/topicpage/cell-signaling-14047077>.

NCBI, National Center for Biotechnology Information. 2017. AKT1S1 AKT1 substrate 1 [Homo sapiens (human)] . *ncbi.nlm.nih.gov*. [En ligne] U.S. National Library of Medicine, 8 Octobre 2017. [Citation : 23 Octobre 2017.] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/84335>.

— **2017.** ATG4A autophagy related 4A cysteine peptidase [Homo sapiens (human)] . *ncbi.nlm.nih.gov*. [En ligne] U.S. National Library of Medicine, 14 Octobre 2017. [Citation : 25 Octobre 2017.] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/115201>.

— **2017.** ATG5 autophagy related 5 [Homo sapiens (human)] . *ncbi.nlm.nih.gov*. [En ligne] U.S. National Library of Medicine, 22 Octobre 2017. [Citation : 25 Octobre 2017.] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9474>.

— **2017.** BECN1 beclin 1 [Homo sapiens (human)]. *ncbi.nlm.nih.gov*. [En ligne] U.S. National Library of Medicine, 22 Octobre 2017. [Citation : 25 Octobre 2017.] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8678>.

— **2017.** DEPTOR DEP domain containing MTOR interacting protein [Homo sapiens (human)] . *ncbi.nlm.nih.gov*. [En ligne] U.S. National Library of Medicine, 8 Octobre 2017. [Citation : 23 Octobre 2017.] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/64798>.

— **2017.** MAP1LC3A microtubule associated protein 1 light chain 3 alpha [Homo sapiens (human)] . *ncbi.nlm.nih.gov*. [En ligne] U.S. National Library of Medicine, 8 Octobre 2017. [Citation : 25 Octobre 2017.] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/84557>.

— **2017.** MAP1LC3B microtubule associated protein 1 light chain 3 beta [Homo sapiens (human)] . *ncbi.nlm.nih.gov*. [En ligne] U.S. National Library of Medicine, 8 Octobre 2017. [Citation : 25 Octobre 2017.] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/81631>.

— **2017.** MAPKAP1 mitogen-activated protein kinase associated protein 1 [Homo sapiens (human)] . *ncbi.nlm.nih.gov*. [En ligne] U.S. National Library of Medicine, 8 Octobre 2017. [Citation : 23 Octobre 2017.] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/79109>.

— **2017.** MLST8 MTOR associated protein, LST8 homolog [Homo sapiens (human)] . *ncbi.nlm.nih.gov*. [En ligne] U.S. National Library of Medicine, 8 Octobre 2017. [Citation : 23 Octobre 2017.] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/64223>.

— **2017.** MTOR mechanistic target of rapamycin kinase [Homo sapiens (human)]. *ncbi.nlm.nih.gov*. [En ligne] U.S. National Library of Medicine, 15 Octobre 2017. [Citation : 23 Octobre 2017.] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2475>.

— **2017.** PRR5 proline rich 5 [Homo sapiens (human)] . *ncbi.nlm.nih.gov*. [En ligne] U.S. National Library of Medicine, 8 Octobre 2017. [Citation : 23 Octobre 2017.] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/55615>.

— **2017.** RICTOR RPTOR independent companion of MTOR complex 2 [Homo sapiens (human)] . *ncbi.nlm.nih.gov*. [En ligne] U.S. National Library of Medicine, 8 Octobre 2017. [Citation : 23 Octobre 2017.] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/253260>.

— **2017.** RPTOR regulatory associated protein of MTOR complex 1 [Homo sapiens (human)] . *ncbi.nlm.nih.gov*. [En ligne] U.S. National Library of Medicine, 8 Octobre 2017. [Citation : 23 Octobre 2017.] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/57521>.

— **2017.** ULK1 unc-51 like autophagy activating kinase 1 [Homo sapiens (human)] . *ncbi.nlm.nih.gov*. [En ligne] 22 Octobre 2017. [Citation : 23 Octobre 2017.] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8408>.

Netchine, I., et al. 2011. IGF1 molecular anomalies demonstrate its critical role in fetal, postnatal growth and brain development. *Best practise & research. Clinical endocrinology & metabolism*. Février 2011, 25(1), pp. 181-90.

Neumüller, K. et Lubanko, D. 2017. *En handbok om Indigo - Färgning & projekt*. 2017. p. 144. ISBN : 9789127149939.

- Nghiem, D.X., et al. 2001.** Ultraviolet a radiation suppresses an established immune response: implications for sunscreen design. *The Journal of investigative dermatology*. Novembre 2001, 117(5), pp. 1193-9.
- Nguyen, D.X., Bos, P.D. et Massagué, J. 2009.** Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nature reviews. Cancer*. Avril 2009, 9(4), pp. 274-84.
- Niehr, F., et al. 2011.** Combination therapy with vemurafenib (PLX4032/RG7204) and metformin in melanoma cell lines with distinct driver mutations. *Journal of translational medicine*. 24 Mai 2011, 9, p. 76.
- Norbury, C.J. et Hickson, I.D. 2001.** Cellular responses to DNA damage. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2001, 41, pp. 367-401.
- Novosyadlyy, R. et LeRoith, D. 2010.** Hyperinsulinemia and type 2 diabetes: impact on cancer. *Cell cycle*. 15 Avril 2010, 9(8), pp. 1449-50.
- Ohanna, M., et al. 2013.** Secretome from senescent melanoma engages the STAT3 pathway to favor reprogramming of naive melanoma towards a tumor-initiating cell phenotype. *Oncotarget*. Décembre 2013, 4(12), pp. 2212-24.
- Oleson, J.R., et al. 1988.** Biological and clinical aspects of hyperthermia in cancer therapy. *American journal of clinical oncology*. Juin 1988, 11(3), pp. 368-80.
- Oliveras-Ferraros, C., Vazquez-Martin, A. et Menendez, J.A. 2009.** Genome-wide inhibitory impact of the AMPK activator metformin on [kinesins, tubulins, histones, auroras and polo-like kinases] M-phase cell cycle genes in human breast cancer cells. *Cell cycle*. 15 Mai 2009, 8(10), pp. 1633-6.
- Olsen, C.M., Caroll, H.J. et Whiteman, D.C. 2010.** Familial melanoma : a meta-analysis and estimates of attributable fraction. *Cancer epidemiology, biomarkers and prevention Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* Janvier 2010, 19(1), pp. 65-73.
- Opländer, C., et al. 2009.** Whole body UVA irradiation lowers systemic blood pressure by release of nitric oxide from intracutaneous photolabile nitric oxide derivatives. *Circulation research*. 6 Novembre 2009, 105(10), pp. 1031-40.
- Osmancevic, A., et al. 2009.** Effect of climate therapy at Gran Canaria on vitamin D production, blood glucose and lipids in patients with psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Octobre 2009, 23(10), pp. 1133-40.
- Osmancevic, A., et al. 2010.** Vitamin D status in psoriasis patients during different treatments with phototherapy. *Journal of photochemistry and photobiology*. 3 Novembre 2010, 101(2), pp. 117-23.
- Ott, P.A. et Hodi, F.S. 2016.** Talimogene Laherparepvec for the Treatment of Advanced Melanoma. *Clinical cancer research*. 1 Juillet 2016, 22(13), pp. 3127-31.
- Ouyang, J., Parakhia, R.A. et Ochs, R.S. 2011.** Metformin activates AMP kinase through inhibition of AMP deaminase. *The Journal of biological chemistry*. 7 Janvier 2011, 286(1), pp. 1-11.
- Owen, M.R., Doran, E. et Halestrap, A.P. 2000.** Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochemical Journal*. 15 Juin 2000, 348(3), pp. 607-614.
- Palacios-Rodriguez, Y., et al. 2011.** Polypeptide modulators of caspase recruitment domain (CARD)-CARD-mediated protein-protein interactions. *The journal of biological chemistry*. 30 Décembre 2011, 286(52), pp. 44457-66.
- Pandolfi, P.P. 2004.** Aberrant mRNA translation in cancer pathogenesis: an old concept revisited comes finally of age. *Oncogene*. 19 Avril 2004, 23(18), pp. 3134-7.

- Parikh, A.B., et al. 2017. Metformin as a repurposed therapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a phase II trial. *Investigational new drugs*. 22 Septembre 2017.
- Park, J.W., et al. 2017. Sex-dependent difference in the effect of metformin on colorectal cancer-specific mortality of diabetic colorectal cancer patients. *World journal of gastroenterology*. 28 Juillet 2017, 23(28), pp. 5196-5205.
- Parturier, M.G. et Hugonot, M.G. 1935. Diabète : traitement par le galéga. *L'Union pharmaceutique : journal de la Pharmacie centrale de France : organe des intérêts scientifiques, pratiques et moraux de la profession*. 15 Juillet 1935. [éd.] Pharmacie centrale de France ([Reprod.] Banque Nationale de France - BNF Gallica).
- Pattingre, S. et Levine, B. 2006. Bcl-2 inhibition of autophagy: a new route to cancer? *Cancer research*. 15 Mars 2006, 66(6), pp. 2885-8.
- Pawelczyk, L., et al. 2004. Metformin therapy increases insulin-like growth factor binding protein-1 in hyperinsulinemic women with polycystic ovary syndrome. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 15 Avril 2004, 113(2), pp. 209-13.
- Peggs, K.S., et al. 2006. Principles and use of anti-CTLA4 antibody in human cancer immunotherapy. *Current opinion in immunology*. Avril 2006, 18(2), pp. 206-13.
- Pellatt, L.J., Rice, S. et Mason, H.D. 2011. Phosphorylation and activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) by metformin in the human ovary requires insulin. *Endocrinology*. Mars 2011, 152(3), pp. 1112-8.
- Petherick, K.J., et al. 2015. Pharmacological inhibition of ULK1 kinase blocks mammalian target of rapamycin (mTOR)-dependent autophagy. *The Journal of biological chemistry*. 1 Mai 2015, 290(18), pp. 11376-83.
- Petrachi, T., et al. 2017. Therapeutic potential of the metabolic modulator phenformin in targeting the stem cell compartment in melanoma. *Oncotarget*. 24 Janvier 2017, 8(4), pp. 6914-6928.
- Petti, C., et al. 2012. AMPK activators inhibit the proliferation of human melanomas bearing the activated MAPK pathway. *Melanoma research*. Octobre 2012, 22(5), pp. 341-50.
- Pham, A.Q., Xu, L.H. et Moe, O.W. 2015. Drug-Induced Metabolic Acidosis. *F1000 Research*. 16 Décembre 2015.
- Pópulo, H., Lopes, J.M. et Soares, P. 2012. The mTOR signalling pathway in human cancer. *International journal of molecular sciences*. 10 Février 2012, 13(2), pp. 1886-918.
- Porcelli, A.M., et al. 2005. pH difference across the outer mitochondrial membrane measured with a green fluorescent protein mutant. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 28 Janvier 2005, 326(4), pp. 799-804.
- Pryor, R. et Cabreiro, F. 2015. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochemical Journal*. 1 Novembre 2015, 471(3), pp. 307-322.
- PubChem, Open Chemistry Database. 2017. Metformin. *Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov*. [En ligne] NCBI, National Center for Biotechnology Information, 11 Novembre 2017. [Citation : 16 Novembre 2017.] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/metformin>.
- Qu, Z., et al. 2012. In vitro and in vivo antitumoral action of metformin on hepatocellular carcinoma. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. Septembre 2012, 42, pp. 922-33.
- Queirolo, P. et Spagnolo, F. 2017. Binimetinib for the treatment of NRAS-mutant melanoma. *Expert review of anticancer therapy*. Novembre 2017, 17(11), pp. 985-990.
- Quéreux, G. 2013. Prévention du mélanome. *Réseau-melanome-ouest.com*. [En ligne] 16 Mars 2013. [Citation : 9 Octobre 2017.] <http://www.reseau-melanome-ouest.com/melanome/prevention-du-melanome-858.html>.

- Quinn, J., et al. 2013. Repositioning metformin for cancer prevention and treatment. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. Septembre 2013, 24(9), pp. 469–480.
- Rai, N.K., et al. 2005. Apoptosis : a basic physiologic process in wound healing. *The international journal of lower extremity wounds*. Septembre 2005, 4(3).
- Rai, R., Shanmuga, S.C. et Srinivas, C. 2012. Update on Photoprotection. *Indian Journal of Dermatology*. 2012, 57:5, pp. 335-342.
- Ramalingam, L., Oh, E; et Thurmond, D.C. 2014. Novel roles for insulin receptor (IR) in adipocytes and skeletal muscle cells via new and unexpected substrates. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 10 Octobre 2014, 70(16), pp. 2815–2834.
- Ramkumar, A., et al. 2017. Classical autophagy proteins LC3B and ATG4B facilitate melanosome movement on cytoskeletal tracks. *Autophagy*. 3 Août 2017, 13(8), pp. 1331-1347.
- Ramkumar, Hema L., et al. 2011. Ophthalmic Manifestations and Histopathology of Xeroderma Pigmentosum : two clinicopathological cases and a review of the literature. *Survey of Ophthalmology*. 1 Juillet 2011, 56(4).
- Ranieri, R., et al. 2017. N6-isopentenyladenosine dual targeting of AMPK and Rab7 prenylation inhibits melanoma growth through the impairment of autophagic flux. *Cell death and differentiation*. 13 Octobre 2017.
- Rastrelli, M., et al. 2013. Melanoma m (zero) : diagnosis and therapy. *International Scholarly Research Notices Dermatology*. 11 Avril 2013, 2013:616170.
- Rathery, M.F. et Lévin, L. 1929. La galéguine dans le diabète. *L'Union pharmaceutique : journal de la Pharmacie centrale de France : organe des intérêts scientifiques, pratiques et moraux de la profession*. 15 Mars 1929. [éd.] Pharmacie centrale de France ([Reprod.] Banque Nationale de France - BNF Gallica).
- Rathke, Bernhard. 1879. Über Biguanid. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. 1879, 12, pp. 776-784.
- Rattan, R., et al. 2011. Metformin attenuates ovarian cancer cell growth in an AMP-kinase dispensable manner. *Journal of cellular and molecular medicine*. Janvier 2011, 15(1), pp. 166-78.
- Rena, G., Hardie, D.G. et Pearson, E.R. 2017. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 3 Août 2017, 60(9), pp. 1577–1585.
- Repišćák, P., et al. 2014. Biomolecular mode of action of metformin in relation to its copper binding properties. *Biochemistry*. 4 Février 2014, 53(4), pp. 787-95.
- Ribas, A. et Flaherty, K.T. 2011. BRAF targeted therapy changes the treatment paradigm in melanoma. *Nature reviews. Clinical oncology*. 24 Mai 2011, 8(7), pp. 426-33.
- Ribas, A. 2012. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *The New England Journal of Medicine*. 28 Juin 2012, 366(26):2517-9.
- Ribas, A., Butler, M. et Lutzky, J. 2015. Phase I study combining anti-PD-L1 (MEDI4736) with BRAF (dabrafenib) and/or MEK (trametinib) inhibitors in advanced melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2015, 33 (suppl.).
- Ribas, A., et al. 2014. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(V600)-mutated melanoma: a phase 1b study. *Lancet Oncology*. Août 2014, 15(9), pp. 954-65.
- Ribas, A., et al. 2015. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncology*. Août 2015, 16(8), pp. 908–918.
- Richmann, J., et al. 2015. BRAF and MEK inhibition for the treatment of advanced BRAF mutant melanoma. *Expert opinion on pharmacotherapy*. Juin 2015, 16(9), pp. 1285-97.

- Riesz, J. 2007. *The spectroscopic properties of melanin*. Brisbane : University of Queensland, 2007. p. 239.
- Riffault, Jean, et al. 1860. *Nouveau manuel complet du teinturier : contenant l'art de teindre en laine, soie, coton, fil, en drap et en pièce... (Nouvelle édition, entièrement refondue et considérablement augmentée)*. Paris : Roret Paris ([Reprod.] Banque Nationale de France - BNF Gallica), 1860. p. 604. Vol. 1er, Mention du galéga en page 174. <http://catalogue.bnf.fr/ark:/12148/cb30666888j>.
- Rinaldi, David. 2012. *La Metformine, une vieille molécule pleine d'espoir*. Nancy : Université de Lorraine, 2012. p. 138.
- Roesch, A., et al. 2013. Overcoming intrinsic multidrug resistance in melanoma by blocking the mitochondrial respiratory chain of slow-cycling JARID1B(high) cells. *Cancer cell*. 10 Juin 2013, 23(6), pp. 811-25.
- Rosenberg, S.A., et al. 2011. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clinical cancer research*. 1 Juillet 2011, 17(13), pp. 4550-7.
- Sage, R.J. et Lim, H.W. 2010. UV-based therapy and vitamin D. *Dermatologic therapy*. Janvier-Février 2010, 23(1), pp. 72-81.
- Salani, B., et al. 2013. Metformin impairs glucose consumption and survival in Calu-1 cells by direct inhibition of hexokinase-II. *Scientific reports*. 25 Juin 2013, 3, p. 2070.
- Salani, B., et al. 2014. Metformin, cancer and glucose metabolism. *Endocrine-related cancer*. 1 Octobre 2014, 21(6), pp. R461-71.
- Sambandan, D.R. et Ratner, D. 2011. Sunscreens: an overview and update. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Avril 2011, 64(4), pp. 748-58.
- Sapin, R. et Demangeat, C. 2001. Aspects analytiques des dosages d'insuline, peptide-C, proinsulines et glucagon. [éd.] Elsevier Masson. *Médecine nucléaire*. 2001, Vol. 25, 2, pp. 73-84.
- Saran, U., Foti, M. et Dufour, J-F. 2015. Cellular and molecular effects of the mTOR inhibitor everolimus. *Clinical Science*. 1 Septembre 2015, 129(10), pp. 895-914.
- SCC, Société Canadienne du Cancer. 2017. Facteurs de risque du mélanome. *Cancer.ca*. [En ligne] 2017. [Citation : 13 Août 2017.] http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/skin-melanoma/risks/?region=on#Facteurs_risque_possibles.
- SCF, Skin Cancer Foundation. 2017. Melanoma causes and Risk Factors. *Skincancer.org*. [En ligne] 2017. [Citation : 13 Août 2017.] <http://www.skincancer.org/skin-cancer-information/melanoma/melanoma-causes-and-risk-factors>.
- . 2012. Sunscreens Explained. *skincancer.org*. [En ligne] 22 Mai 2012. [Citation : 21 Octobre 2017.] <http://www.skincancer.org/prevention/sun-protection/sunscreen/sunscreens-explained>.
- Schneider, M.B., et al. 2001. Prevention of pancreatic cancer induction in hamsters by metformin. *Gastroenterology*. Avril 2001, 120, pp. 1263-70.
- Segal, E.D., et al. 2011. Relevance of the OCT1 transporter to the antineoplastic effect of biguanides. *Biochemical and biophysical research communications*. 4 Novembre 2011, 414(4), pp. 694-9.
- Severin, F.F., et al. 2010. Penetrating cation/fatty acid anion pair as a mitochondria-targeted protonophore. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 12 Janvier 2010, 107(2), pp. 663-668.
- Shackelford, D.B. et Shaw, R.J. 2009. The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression. *Nature reviews. Cancer*. Août 2009, 9(8), pp. 563-75.
- Shank, J.J., et al. 2012. Metformin targets ovarian cancer stem cells in vitro and in vivo. *Gynecologic Oncology*. Novembre 2012, 127(2), pp. 390-397.

- Sklar, L.R., et al. 2013. Effects of ultraviolet radiation, visible light, and infrared radiation on erythema and pigmentation: a review. *Photochemical & photobiological sciences*. Janvier 2013, 12(1), pp. 54-64.
- SNDV, Syndicat National des Dermatologues - Vénérologues. 2016. Cancers de la peau. *Syndicatdermatos.org*. [En ligne] 29 Avril 2016. [Citation : 15 Juillet 2017.] <https://www.syndicatdermatos.org/le-dermato-soigne/>.
- SNDV, Syndicat National des Dermatologues-Vénérologues. 2016. Les cabines UV font le lit du cancer. *Syndicatdermatos.org*. [En ligne] 21 Juin 2016. [Citation : 13 Août 2017.] <https://www.syndicatdermatos.org/dossier/les-risques-des-cabines-uv/>.
- Sobolewski, P.S., et al. 2014. Controlling adverse and beneficial effects of solar UV radiation by wearing suitable clothes - spectral transmission of different kinds of fabrics. *Journal of photochemistry and photobiology*. Novembre 2014, 140, pp. 105-10.
- Sonnenblick, A., et al. 2017. Impact of Diabetes, Insulin, and Metformin Use on the Outcome of Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Primary Breast Cancer: Analysis From the ALTO Phase III Randomized Trial. *Journal of clinical oncology*. 1 Mai 2017, 35(13), pp. 1421-1429.
- Springbett, P., Buglass, S. et Young, A.R. 2010. Photoprotection and vitamin D status. *Journal of photochemistry and photobiology*. 3 Novembre 2010, 101(2), pp. 160-8.
- Stephene, X., et al. 2011. Metformin activates AMP-activated protein kinase in primary human hepatocytes by decreasing cellular energy status. *Diabetologia*. 2011, 54, pp. 3101-3110.
- Sterne, J. 1957. Du nouveau dans les antidiabétiques. La NN diméthylamine guanyle guanidine (N.N.D.G.). *Maroc Médical*. 1957, 36, pp. 1295-1296.
- Sun, Y., Tian, H. et Wang, L. 2015. Effects of PTEN on the proliferation and apoptosis of colorectal cancer cells via the phosphoinositol-3-kinase/Akt pathway. *Oncology reports*. Avril 2015, 33(4), pp. 1828-36.
- Suschek, C.V., Opländer, C. et van Faassen, E.E. 2010. Non-enzymatic NO production in human skin: effect of UVA on cutaneous NO stores. *Nitric oxide : biology and chemistry*. 15 Février 2010, 22(2), pp. 120-35.
- Tadokoro, T., et al. 2005. Mechanisms of skin tanning in different racial/ethnic groups in response to ultraviolet radiation. *The Journal of investigative dermatology*. Juin 2005, 124(6), pp. 1326-32.
- Tan, V.P. et Miyamoto, S. 2015. HK2/hexokinase-II integrates glycolysis and autophagy to confer cellular protection. *Autophagy*. Juin 2015, 11(6), pp. 963-964.
- Tasdemir, E., et al. 2007. Cell cycle-dependent induction of autophagy, mitophagy and reticulophagy. *Cell cycle*. 15 Septembre 2007, 6(18), pp. 2263-7.
- TCGA, The Cancer Genome Atlas Network. 2015. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*. 18 Juin 2015, 161(7), pp. 1681-1696.
- Tela Botanica, Le réseau de la botanique francophone. 2017. Galega officinalis L. *tela-botanica.org*. [En ligne] Novembre 2017. [Citation : 15 Novembre 2017.] <http://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-28730-synthese>.
- Thompson, C.B. 1995. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science*. 10 Mars 1995, 267(5203), pp. 1456-1462.
- Timmerbeul, I., et al. 2006. Testing the importance of p27 degradation by the SCFskp2 pathway in murine models of lung and colon cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 19 Septembre 2006, 103(38), pp. 14009-14014.
- TLFi, Le Trésor de la Langue Française informatisé. 2017. Sainfoin. *atilf.fr*. [En ligne] ATILF - CNRS & Université de Lorraine., 15 Novembre 2017. [Citation : 15 Novembre 2017.] <http://www.atilf.fr/tlfi>.

- Tomasetti, C., Li, L. et Vogelstein, B. 2017.** Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science*. 24 Mars 2017, 355(6331), pp. 1330-1334.
- Tomic, T., et al. 2011.** Metformin inhibits melanoma development through autophagy and apoptosis mechanisms. *Cell death & disease*. 1 Septembre 2011, 2, p. e199.
- Tomimoto, A., et al. 2008.** Metformin suppresses intestinal polyp growth in ApcMin/+ mice. *Cancer science*. Novembre 2008, 99(11), pp. 2136-41.
- Trosko, J.E. et Carruba, G. 2017.** "Bad Luck Mutations": DNA Mutations Are not the Whole Answer to Understanding Cancer Risk. *Dose-response : a publication of International Hormesis Society*. 30 Juin 2017, 15(2).
- Tsao, H., et al. 2015.** Early detection of melanoma: reviewing the ABCDEs. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Avril 2015, 72(4), pp. 717-23.
- Tse, C. 2010.** HER-2 sérique : récepteur du facteur de croissance épidermique 2. *Biologie Médicale*. 28 Juin 2010, pp. 1-9.
- Turley, R.S., Raymond, A.K. et Tyler, D.S. 2011.** Regional treatment strategies for in-transit melanoma metastasis. *Surgical oncology clinics of North America*. Janvier 2011, 20(1), pp. 79-103.
- Turza, K., et al. 2010.** Effectiveness of imiquimod limited to dermal melanoma metastases, with simultaneous resistance of subcutaneous metastasis. *Journal of cutaneous pathology*. Janvier 2010, 37(1), pp. 94-8.
- Ueno, M., et al. 2005.** Regulation of insulin signalling by hyperinsulinaemia: role of IRS-1/2 serine phosphorylation and the mTOR/p70 S6K pathway. *Diabetologia*. Mars 2005, 48(3), pp. 506-18.
- UKPDS, UK Prospective Diabetes Study Group. 1998.** Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. Septembre 1998, 352(9131), pp. 854-65.
- Valladeau, J. 2006.** Langerhans cells. *Médecine Sciences*. Paris : s.n., 15 Février 2006. Vol. 22, 2, pp. 144-148.
- Vanden Berghe, T., et al. 2014.** Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nature reviews. Molecular cell biology*. Février 2014, 15(2), pp. 135-47.
- VIDAL. 2017.** *Diabète de type 2 : prise en charge initiale*. 2017.
- . 2017. GLUCOPHAGE® (metformine). *Evidal.net*. [En ligne] 21 Août 2017. [Citation : 28 Août 2017.] <http://use.evidal.net/showProduct.html?productId=7617>.
- . 2017. Mélanome cutané. *Evidal.net*. [En ligne] 20 Juin 2017. [Citation : 15 Juillet 2017.] <http://use.evidal.net/showReco.html?recoId=4043>.
- Vidwans, S.J., et al. 2011.** A melanoma molecular disease model. *PLOS One*. 30 Mars 2011, 6(3):e18257.
- Vienneau, Danielle, et al. 2017.** Effects of Radon and UV Exposure on Skin Cancer Mortality in Switzerland. *Environmental health perspectives*. 16 Juin 2017, Vol. 125(6).
- Viollet, B., et al. 2008.** Quels outils pharmacologiques utiliser pour activer l'AMPK ? AICAR, metformine ou A769662, un nouvel activateur de l'AMPK. *Diabetes and Metabolism*. 2008, 34, p. 23.
- Volkovova, Katarina, et al. 2012.** Associations between environmental factors and incidence of cutaneous melanoma. *Environmental Health*. 2012, 11(suppl 1):S12.
- Wahdan-Alaswad, R., et al. 2013.** Glucose promotes breast cancer aggression and reduces metformin efficacy. *Cell cycle*. 15 Décembre 2013, 12(24), pp. 3759-69.
- Wählén, A., Haenni, A. et Johansson, H.E. 2017.** Do we need to measure vitamin B12 and magnesium in morbidly obese patients with type 2 diabetes mellitus? *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity : Target and Therapy*. 2 Mai 2017, Vol. 10, pp. 151-154.

- Wang, L.W., et al. 2008. Metformin induces apoptosis of pancreatic cancer cells. *World journal of gastroenterology*. 21 Décembre 2008, 14(47), pp. 7192-8.
- Wang, S.Q., Balagula, Y. et Osterwalder, U. 2010. Photoprotection : a review of the current and future technologies. *Dermatologic Therapy*. 2010, 23:1, pp. 31-47.
- Weber, J.S., et al. 2015. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology*. Avril 2015, 16(4), pp. 375-84.
- Weber, J.S., et al. 2016. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncology*. Juillet 2016, 17(7), pp. 943–955.
- Wei, S., et al. 2007. Interleukin-2 administration alters the CD4+FOXP3+ T-cell pool and tumor trafficking in patients with ovarian carcinoma. *Cancer research*. 1 Août 2007, 67(15), pp. 7487-94.
- Weide, B., et al. 2013. Prognostic factors of melanoma patients with satellite or in-transit metastasis at the time of stage III diagnosis. *PLoS one*. 29 Avril 2013, 8(4), p. e63137.
- Weigelt, B. et Bissell, M.J. 2008. Unraveling the microenvironmental influences on the normal mammary gland and breast cancer. *Seminars in cancer biology*. Octobre 2008, 18(5), pp. 311-21.
- Werner, E.A. et Bell, J. 1922. The preparation of methylguanidine, and of $\beta\beta$ -dimethylguanidine by the interaction of dicyanodiamide, and methylammonium and dimethylammonium chlorides respectively. *Journal of the Chemical Society, Transactions*. 1922, 121, pp. 1790–1794.
- Wheaton, W.W., et al. 2014. Metformin inhibits mitochondrial complex I of cancer cells to reduce tumorigenesis. *eLife*. 13 Mai 2014, 3, p. e02242.
- WHO, World Health Organization. 1948. *Constitution of the World Health Organization*. Geneva : s.n., 1948.
- WHO, World Health Organization. 2017. Diabetes. *Who.int*. [En ligne] 2017. [Citation : 8 Août 2017.] <http://www.who.int/diabetes/en/>.
- . 2017. Skin Cancer. *Who.int*. [En ligne] 2017. [Citation : 12 Juillet 2017.] <http://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index1.html>.
- WHO, World Health Organization, International Diabetes Federation. 2006. *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO/IDF consultation*. Geneva : s.n., 2006.
- Wirawan, E., et al. 2012. Autophagy: for better or for worse. *Cell research*. Janvier 2012, 22(1), pp. 43–61.
- Wolber, R., et al. 2008. Pigmentation effects of solar-simulated radiation as compared with UVA and UVB radiation. *Pigment cell & Melanoma research*. Août 2008, 21(4), pp. 487-91.
- Wolchok, J.D., et al. 2013. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England Journal of Medicine*. 11 Juillet 2013, 369, pp. 122-133.
- Wong, P.M., et al. 2013. The ULK1 complex: sensing nutrient signals for autophagy activation. *Autophagy*. 1 Février 2013, 9(2), pp. 124-37.
- Woodard, J. et Plataniias, L.C. 2010. AMP-activated kinase (AMPK)-generated signals in malignant melanoma cell growth and survival. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 16 Juillet 2010, 398(1), pp. 135–139.
- Xiao, B., et al. 2011. Structure of mammalian AMPK and its regulation by ADP. *Avril*, 14 Avril 2011, 472(7342), pp. 230-3.

- Xiao, H., et al. 2016. Metformin is a novel suppressor for transforming growth factor (TGF)- β 1. *Scientific Reports*. 28 Juin 2016, 6, p. 28597.
- Xu, L., et al. 2014. Cancer-associated fibroblasts enhance the migration ability of ovarian cancer cells by increasing EZH2 expression. *International journal of molecular medicine*. Janvier 2014, 33(1), pp. 91-6.
- Yakar, S., et al. 2006. Increased tumor growth in mice with diet-induced obesity: impact of ovarian hormones. *Endocrinology*. Décembre 2006, 147(12), pp. 5826-34.
- Yamaguchi, Y., Brenner, M. et Hearing, V.J. 2007. The regulation of skin pigmentation. *The Journal of Biological Chemistry*. 21 Septembre 2007, 282(38):27557-61.
- Yee, D. 2006. Targeting insulin-like growth factor pathways. *British journal of cancer*. 27 Février 2006, 94(4), pp. 465-8.
- Yonekawa, T. et Thorburn, A. 2013. Autophagy and Cell Death. *Essays in Biochemistry*. 27 Septembre 2013, 55, pp. 105–117. .
- Yorimitsu, T. et Klionsky, D.J. 2005. Autophagy: molecular machinery for self-eating. *Cell death and differentiation*. Novembre 2005, 12 Suppl 2, pp. 1542-52.
- Yuan, P., et al. 2013. Phenformin enhances the therapeutic benefit of BRAF(V600E) inhibition in melanoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 5 Novembre 2013, 110(45), pp. 18226-31.
- Zabierowski, S.E. et Herlyn, M. 2008. Melanoma stem cells: the dark seed of melanoma. *Journal of clinical oncology*. 10 Juin 2008, 26(17), pp. 2890-4.
- Zaidi, M.R. et Merlino, G. 2011. The two faces of interferon- γ in cancer. *Clinical cancer research*. 1 Octobre 2011, 17(19), pp. 6118-24.
- Zakikhani, M., et al. 2006. Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. *Cancer research*. 1 Novembre 2006, 66(21), pp. 10269-73.
- Zhang, R., et al. 2015. Inhibitory effects of metformin at low concentration on epithelial–mesenchymal transition of CD44+CD117+ ovarian cancer stem cells. *Stem Cell Research & Therapy*. 30 Décembre 2015.
- Zhou, G., et al. 2001. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *The journal of clinical investigations*. Octobre 2001, 108(8), pp. 1167-74.
- Zhou, L., et al. 2017. The Magnitude of Weight Loss Induced by Metformin is Independently Associated with BMI at Baseline in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: Post-hoc Analysis from Data of a Phase IV Open-labeled Trial. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University*. 27 Juin 2017.
- Zhuang, Y. et Miskimins, W.K. 2008. Cell cycle arrest in Metformin treated breast cancer cells involves activation of AMPK, downregulation of cyclin D1, and requires p27Kip1 or p21Cip1. *Journal of Molecular Signaling*. 1 Décembre 2008, 3, p. 18.
- Zilfou, J.T. et Lowe, S.W. 2009. Tumor Suppressive Functions of p53. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. Novembre 2009, 1(5).
- Zonios, G. et Dimou, A. 2008. Melanin optical properties provide evidence for chemical and structural disorder in vivo. *Optics express*. 26 Mai 2008, 16(11), pp. 8263-8.
- Zordoky, B.N., et al. 2014. The anti-proliferative effect of metformin in triple-negative MDA-MB-231 breast cancer cells is highly dependent on glucose concentration: implications for cancer therapy and prevention. *Biochimica et biophysica acta*. Juin 2014, 1840(6), pp. 1943-57.

Références des tableaux

- Tableau 1. VIDAL. 2017. *Indice de Clark*. Mélanome cutané. Evidal.net. [En ligne] 20 Juin 2017. [Citation : 15 Juillet 2017.] <http://use.evidal.net/showReco.html?recold=4043>.**
- Tableau 2. HAS, Haute Autorité de Santé. 2006. *Indice de Breslow*. Stratégie de diagnostic précoce du mélanome. 2006. p. 108. Octobre 2006.**
- Tableau 3. VIDAL. 2017. *Classification AJCC simplifiée du mélanome*. Mélanome cutané. Evidal.net. [En ligne] 20 Juin 2017. [Citation : 15 Juillet 2017.] <http://use.evidal.net/showReco.html?recold=4043>.**
- Tableau 4. TCGA, The Cancer Genome Atlas Network. 2015. *Types et sous-types moléculaires du mélanome selon identification de gènes mutés*. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*. 18 Juin 2015, 161(7), pp. 1681–1696.**
- Tableau 5. VIDAL. 2017. *Stratégies thérapeutiques en fonction du stade du mélanome*. Mélanome cutané. Evidal.net. [En ligne] 20 Juin 2017. [Citation : 15 Juillet 2017.] <http://use.evidal.net/showReco.html?recold=4043>.**
- Tableau 6. HAS. 2012. *Largeur de la marge d'exérèse en fonction de l'indice de Breslow*. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique : Mélanome cutané. *Guide Affection de Longue Durée N°30*. 2012. Janvier 2012.**
- Tableau 7. VIDAL. 2017. *Dacarbazine*. DETICENE 100 mg pdre/solv p sol p perf. Evidal.net. [En ligne] 19 Octobre 2017. [Citation : 22 Novembre 2017.] https://evidal.vidal.fr/medicament/deticene_100_mg_pdre_solv_p_sol_p_perf-4989.html.**
- Tableau 8. VIDAL. 2017. *Carmustine*. BICNU pdre/solv p sol p perf. Evidal.net. [En ligne] 19 Octobre 2017. [Citation : 22 Novembre 2017.] https://evidal.vidal.fr/medicament/bicnu_pdre_solv_p_sol_p_perf-2175.html.**
- Tableau 8bis. VIDAL. 2017. *Fotémustine*. MUPHORAN pdre/solv p sol p perf. Evidal.net. [En ligne] 19 Octobre 2017. [Citation : 22 Novembre 2017.] https://evidal.vidal.fr/medicament/muphoran_pdre_solv_p_sol_p_perf-11351.html.**
- Tableau 8ter. VIDAL. 2017. *Lomustine*. BELUSTINE 40 mg gél. Evidal.net. [En ligne] 19 Octobre 2017. [Citation : 22 Novembre 2017.] https://evidal.vidal.fr/medicament/belustine_40_mg_gel-1993.html.**
- Tableau 9. VIDAL. 2017. *Interféron alfa-2a*. ROFERON-A 3 MUI sol inj en seringue préremplie. Evidal.net. [En ligne] 19 Octobre 2017. [Citation : 22 Novembre 2017.] https://evidal.vidal.fr/medicament/roferon_a_3_mui_sol_inj_en_seringue_preremplie-14583.html.**
- Tableau 9bis. VIDAL. 2017. *Interféron alfa-2b*. INTRONA 10 MUI/ml solution inj ou per. Evidal.net. [En ligne] 19 Octobre 2017. [Citation : 22 Novembre 2017.] https://evidal.vidal.fr/medicament/introna_10_mui_ml_solution_inj_ou_per-9386.html.**
- Tableau 10. VIDAL. 2017. *Ipilimumab*. YERVOY 5 mg/ml sol diluer p perf. Evidal.net. [En ligne] 19 Octobre 2017. [Citation : 22 Novembre 2017.] https://evidal.vidal.fr/medicament/yervoy_5_mg_ml_sol_diluer_p_perf-108942.html.**
- Tableau 11. VIDAL. 2017. *Nivolumab*. OPDIVO 10 mg/ml sol diluer p perf. Evidal.net. [En ligne] 19 Octobre 2017. [Citation : 22 Novembre 2017.] https://evidal.vidal.fr/medicament/opdivo_10_mg_ml_sol_diluer_p_perf-157963.html.**
- Tableau 11bis. VIDAL. 2017. *Pembrolizumab*. KEYTRUDA 50 mg pdre p sol diluer p perf. Evidal.net. [En ligne] 19 Octobre 2017. [Citation : 22 Novembre 2017.] https://evidal.vidal.fr/medicament/keytruda_50_mg_pdre_p_sol_diluer_p_perf-160195.html.**
- Tableau 12. VIDAL. 2017. *Vémurafénib*. ZELBORAF 240 mg cp pellic. Evidal.net. [En ligne] 19 Octobre 2017. [Citation : 22 Novembre 2017.] https://evidal.vidal.fr/medicament/zelboraf_240_mg_cp_pellic-116380.html.**
- Tableau 12bis. VIDAL. 2017. *Dabrafénib*. TAFINLAR 50 mg gél. Evidal.net. [En ligne] 19 Octobre 2017. [Citation : 22 Novembre 2017.] https://evidal.vidal.fr/medicament/tafinlar_50_mg_gel-133443.html.**

Tableau 13. VIDAL. 2017. *Tramétinib*. MEKINIST 0,5 mg cp pellic. Evidal.net. [En ligne] 19 Octobre 2017. [Citation : 22 Novembre 2017.] https://evidal.vidal.fr/medicament/mekinist_0_5_mg_cp_pellic-145575.html.

Tableau 13bis. VIDAL. 2017. *Cobimétinib*. COTELLIC 20 mg cp pellic. Evidal.net. [En ligne] 19 Octobre 2017. [Citation : 22 Novembre 2017.] https://evidal.vidal.fr/medicament/cotelllic_20_mg_cp_pellic-164383.html.

Tableau 14. VIDAL. 2017. *Surveillance des patients selon le stade du mélanome traité*. Mélanome cutané. Evidal.net. [En ligne] 20 Juin 2017. [Citation : 15 Juillet 2017.] <http://use.evidal.net/showReco.html?recold=4043>.

Médiagraphie

- Figure 1. Anatomy chart body. Juillet 2017. Skin layer diagram.** [En ligne] 2017. [Citation : 12 Juillet 2017.] <http://anatomybody-charts.us/skin-layers-diagram/skin-layers-diagram-3/>.
- Figure 2. Microbiologiemédicale. Juillet 2017. Coupe transversale de l'épiderme.** [En ligne] 2017. [Citation : 12 Juillet 2017.] <http://microbiologiemedicale.fr/physiopathologie-et-diagnostic-des-infections/plan-infections-cutanees/peau-anatomie/>.
- Figure 3. Segre, J.A. 2006. Schematic diagram of the stages of epidermal differentiation, resulting in a permeability barrier.** Epidermal barrier formation and recovery in skin disorders. *The Journal of Clinical Investigation*. 1 Mai 2006, 116(5):1150-1158
- Figure 4. National Foundation for Ectodermal Dysplasias. Août 2017. Phototypes et besoins photo-protecteurs.** [En ligne] 2017. [Citation : 4 Août 2017.] <https://www.nfed.org/blog/sun-protection/>.
- Figure 5. Méliissopoulos, Alexandre et Levacher, Christine. 2012. Biosynthèse des mélanines.** La peau : Structure et physiologie (2ème édition). Paris : Lavoisier SAS, 2012. p. 272. ISBN : 978-2-7430-1369-1.
- Figure 6. Méliissopoulos, Alexandre et Levacher, Christine. 2012. Formation des mélanosomes synthétisant les eumélanines.** La peau : Structure et physiologie (2ème édition). Paris : Lavoisier SAS, 2012. p. 272. ISBN : 978-2-7430-1369-1.
- Figure 7. Lopes, D. Août 2017. Melanoma: how to detect skin cancer.** 26 Février 2016. [En ligne] 2017. [Citation : 6 Août 2017.] <https://www.slideshare.net/bankfacil/melanoma-how-to-detect-skin-cancer>.
- Figure 8. American Cancer Society. Août 2017. Skin cancer.** [En ligne] 2017. [Citation : 6 Août 2017.] <https://www.cancer.org/cancer/basal-and-squamous-cell-skin-cancer/>.
- Figure 9. Syndicat National des Dermatologues - Vénéréologues. Août 2017. Le mélanome SSM.** [En ligne] 2017. [Citation : 6 Août 2017.] <https://www.syndicatdermatos.org/le-dermato-soigne/melanome-ssm/>.
- Figure 10. INCa, Institut National du Cancer. Avril 2016. Les cancers en France : les données (Edition 2015).** Avril 2016. p. 240.
- Figure 11. IARC, International Agency for Research on Cancer. 2012. Melanoma of skin : incidence ASR both sexes.** [En ligne] 2012. [Citation : 6 Août 2017.] <http://globocan.iarc.fr/Pages/Map.aspx>.
- Figure 12. Miller, A.J. et Mihm, M.C. 2006. Biologic Events and Molecular Changes in the Progression of Melanoma.** Melanoma. *The New England Journal of Medicine*. 6 Juillet 2006, 355:51-65
- Figure 13. Zhou, L., Yang, K., Andl, T., Wickett, R.R., et Zhang, Y. 2015. Illustration of reciprocal interaction and co-evolution among stromal fibroblasts, cancer-associated fibroblasts and melanoma cells.** Perspective of Targeting Cancer-Associated Fibroblasts in Melanoma. *Journal of Cancer*. 23 Juin 2015, 6(8):717-726
- Figure 14. Costas, A., et Kimmelman, A.C. 2017. Features of the Tumor Microenvironment That Contribute to Metabolic Heterogeneity.** Metabolic Interactions in the Tumor Microenvironment. *Trends in Cell Biology*. 19 Juillet 2017.
- Figure 15. Syndicat National des Dermatologues - Vénéréologues. Août 2017. Le mélanome SSM.** [En ligne] 2017. [Citation : 6 Août 2017.] <https://www.syndicatdermatos.org/le-dermato-soigne/melanome-ssm/>.
- Figure 16. Atlas Dermatologie. Août 2017. Mélanome de Dubreuilh.** [En ligne] 2017. [Citation : 6 Août 2017.] <http://www.atlas-dermato.org/cancer/melanome05.jpg>.
- Figure 17. Sandoval, F. Septembre 2012. Melanomas malignos.** [En ligne] 12 Septembre 2012. [Citation : 6 Août 2017.] <https://es.slideshare.net/franksando/melanoma-14269581>.
- Figure 18. The Primary Care Dermatology Society. Août 2017. Melanoma – Causas, Tratamentos, Sintomas e Fatores de Risco.** [En ligne] 2017. [Citation : 6 Août 2017.] <http://www.pcds.org.uk/clinical-guidance/acral-lentiginous-melanoma-including-subungual-melanoma>.

- Figure 19. Dréno, B. Août 2017. Mélanomes.** [En ligne] 2017. [Citation : 6 Août 2017.] <http://www.uv-damage.org/fr/article/M%C3%A9lanomes-A-Savoir/a181.aspx>.
- Figure 20. Dermatonet. Août 2017. Le lentigo malin ou mélanome de Dubreuilh.** [En ligne] 2017. [Citation : 6 Août 2017.] <http://www.dermatonet.com/fiche-dermatonet-melanome.htm>.
- Figure 21. Université Médicale Virtuelle Francophone. Août 2017. Indice de Clark.** Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : mélanomes. *Collège National des Enseignants de Dermatologie*. [En ligne] 2017. [Citation : 7 Août 2017.] http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_26/site/html/1.html.
- Figure 22. Université Médicale Virtuelle Francophone. Août 2017. Indice de Breslow.** Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : mélanomes. *Collège National des Enseignants de Dermatologie*. [En ligne] 2017. [Citation : 7 Août 2017.] http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_26/site/html/1.html.
- Figure 23. Hayward, N.K., et al. 2017. Genes and signalling pathways recurrently altered in melanoma.** Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature*. 11 Mai 2017, 545, pp. 175–180
- Figure 24. Eucerin pharmacy. Août 2017. Sun and the skin.** [En ligne] 2017. [Citation : 14 Août 2017.] <http://www.eucerin.co.uk/about-skin/basic-skin-knowledge/sun-and-the-skin>.
- Figure 25. Ribas, A. 2012. Blockade of PD-1 or CTLA-4 Signaling in Tumor Immunotherapy.** Tumor immunotherapy directed at PD-1. *The New England Journal of Medicine*. 28 Juin 2012, 366(26):2517-2519.
- Figure 26. Hilal-Dandan. 2014. Mechanism of action of the MEK1/2 inhibitor and BRAF inhibitors in cancers harboring activating BRAF V600mutations.** [En ligne] 2014. [Citation : 15 Août 2017.] http://www.medscape.com/viewarticle/822974_2.
- Figure 27. Luke, J.J., et al. 2017. Voies de signalisations moléculaires dans le mélanome.** Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nature reviews. Clinical oncology*. Août 2017, 14(8), pp. 463-482.
- Figure 28. Biopix. Août 2017. Galega officinalis.** [En ligne] 2017. [Citation : 26 Août 2017.] http://www.biopix.com/goats-rue-galega-officinalis_photo-70116.aspx.
- Figure 29. Pubchem. Août 2017. Structure chimique 2D de la galégine.** [En ligne] 2017. [Citation : 26 Août 2017.] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Galegine>.
- Figure 30. Bailey, Clifford J. 2017. Structure of guanidine and related compounds.** Metformin : historical overview. *Diabetologia*. Mai 2017, 60:9, pp. 1566–1576.
- Figure 31. Foretz, M., et al. 2006. Sous-unité catalytique α du complexe AMPK.** Régulation du métabolisme énergétique par l'AMPK. *Médecine/Sciences*. 23 Janvier 2006, 22, pp. 381-8.
- Figure 32. Foretz, M., et al. 2006. Régulation et activation de l'AMPK (1).** Régulation du métabolisme énergétique par l'AMPK. *Médecine/Sciences*. 23 Janvier 2006, 22, pp. 381-8.
- Figure 33. Repiščák, P., et al. 2014. Complexe entre metformine et cuivre.** Biomolecular mode of action of metformin in relation to its copper binding properties. *Biochemistry*. 4 Février 2014, 53(4), pp. 787-95.
- Figure 34. Pubchem. Octobre 2017. Structure chimique 2D de la metformine.** [En ligne] 2017. [Citation : 29 Octobre 2017.] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/metformin>.
- Figure 34bis. Pubchem. Octobre 2017. Structure chimique 2D de l'arginine.** [En ligne] 2017. [Citation : 29 Octobre 2017.] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/D-Arginine>.
- Figure 35. Xiao, H., et al. 2016. Site de liaison de la metformine sur TGF- β 1.** Metformin is a novel suppressor for transforming growth factor (TGF)- β 1. *Scientific Reports*. 28 Juin 2016, 6, p. 28597.
- Figure 36. Salani, B., et al. 2014. Changement conformationnel de l'hexokinase-II.** Metformin, cancer and glucose metabolism. *Endocrine-related cancer*. 1 Octobre 2014, 21(6), pp. R461-71.
- Figure 37. Salani, B., et al. 2014. Inhibition de l'hexokinase-II par la metformine.** Metformin, cancer and glucose metabolism. *Endocrine-related cancer*. 1 Octobre 2014, 21(6), pp. R461-71.

- Figure 38. Foretz, M., et al. 2006. Régulation et activation de l'AMPK (2).** Régulation du métabolisme énergétique par l'AMPK. *Médecine/Sciences*. 23 Janvier 2006, 22, pp. 381-8.
- Figure 39. An, H. et He, L. 2016. Inhibition directe de la néoglucogenèse hépatique par la metformine.** Current Understanding of Metformin Effect on the Control of Hyperglycemia in Diabetes. *The Journal of endocrinology*. Mars 2016, 228(3), pp. 97–106.
- Figure 40. Pham, A.Q. et al. 2015. Acidose lactique induite par la metformine.** Drug-Induced Metabolic Acidosis. *F1000 Research*. 16 Décembre 2015.
- Figure 41. ADA-EASD, American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes. 2015. Recommandations thérapeutiques pour la prise en charge du diabète de type 2.** Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. 2015. p. 14. 13 Janvier 2015.
- Figure 42. Quinn, J., et al. 2013. LKB1-AMPK pathway and target proteins.** Repositioning metformin for cancer prevention and treatment. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. Septembre 2013, 24(9), pp. 469–480.
- Figure 43. Kim, J., et al. 2011. Model of Ulk1 regulation by AMPK and mTORC1 in response to glucose signals.** AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nature cell biology*. Février 2011, 13(2), pp. 132-41.
- Figure 44. Malley, C.O. et Pidgeon, G.P. 2015. mTOR pathway and S6K negativ feedback.** The mTOR pathway in obesity driven gastrointestinal cancers: Potential targets and clinical trials. *BBA clinical*. 12 Novembre 2015, 5, pp. 29-40.
- Figure 45. Saran, U., Foti, M. et Dufour, J-F. 2015. mTOR pathway.** Cellular and molecular effects of the mTOR inhibitor everolimus. *Clinical Science*. 1 Septembre 2015, 129(10), pp. 895-914.
- Figure 46. Wirawan, E., et al. 2012. Schematic representation of the different types of autophagy.** Autophagy: for better or for worse. *Cell research*. Janvier 2012, 22(1), pp. 43–61.
- Figure 47. Marseaud, P. 2017. Règle ABCDE.** Cell Signaling. Haute Autorité de Santé, Institut National du Cancer. 2017.
- Figure 48. Université Médicale Virtuelle Francophone. Août 2017. Indice de Breslow.** Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : mélanomes. *Collège National des Enseignants de Dermatologie*. [En ligne] 2017. [Citation : 7 Août 2017.] http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_26/site/html/1.html.
- Figure 49. Lauters, G. 2012. Propagation de la lumière dans la peau et phénomènes optiques associés.** La lumière contre le cancer. *reflexions.uliege.be*. [En ligne] Université de Liège, Belgique, 27 Janvier 2012. [Citation : 8 Novembre 2017.] http://www.reflexions.uliege.be/cms/c_41432/fr/la-lumiere-contre-le-cancer?part=2.
- Figure 50. VIDAL. 2017. Arbre décisionnel de la prise en charge du mélanome cutané.** Mélanome cutané. *Evidal.net*. [En ligne] 20 Juin 2017. [Citation : 15 Juillet 2017.] <http://use.evidal.net/showReco.html?recold=4043>.
- Figure 51. Matthioli, Pietro Andrea et Pedanius, Dioscorides. 1744. Extrait des « Discorsi di M. Pietro Andrea Mattioli » (1744) sur le galéga.** I discorsi di M. Pietro Andrea Matthioli sanese, medico cesareo, ... nei sei libri di Pedacio Dioscoride Anazarbeo della materia medicinale... Con le figure tirate dalle naturali, & viue piante, & animali... [éd.] Niccolò Pezzana. Venezia (Venise) : Studio di Padoa ([Reprod.] Università degli studi di Ferrara : Istituto Botanico), 1744. p. 842. ANTICHI BOTANICA 700.019.
- Figure 52. Matthioli, Petri Andreae. 1554. Extrait de « Commentarii, in Libros sex Pedacii Dioscoridis » (1554) sur le galéga.** Petri Andreae Matthioli Medici Senensis Commentarii, in Libros sex Pedacii Dioscoridis Anazarbei, de Materia Medica, Adjectis quàm plurimis plantarum & animalium imaginibus, eodem authore. [éd.] apud Vincentium Valgrisiusum (Venetijs). 1ère. Venetijs (Venise) : Officina Erasmiana ([Reprod.] Banque Nationale de France - BNF Gallica), 1554. p. 707. <http://catalogue.bnf.fr/ark:/12148/cb372449468>.

Figure 53. Tinguay, Hugues. 2013. *Galega officinalis*. Tela Botanica, Le réseau de la botanique francophone. 2017. Pouilly-sous-Charlieu (Loire, France). Tela-botanica.org. [En ligne] 17 Août 2013. [Citation : 15 Novembre 2017.] <http://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-28730-synthese>.

Figure 53bis. Biopix. Novembre 2017. *Galega officinalis*. [En ligne] 2017. [Citation : 15 Novembre 2017.] http://www.biopix.com/goats-rue-galega-officinalis_photo-70116.aspx.

Figure 54. Thomé, Otto Wilhelm. 1885. *Planche botanique de Galega officinalis*. Flora von Deutschland: Österreich und der Schweiz in Wort und Bild für Schule und Haus, Volume 3. [En ligne] [éd.] Köhler, E. 1885. [Citation : 14 Novembre 2017.] http://biolib.mpipz.mpg.de/thome/band3/tafel_121.html.

Figure 55. Kathuria, D., Bankar, A.A. et Bharatam, P.V. 2018. *Formes majoritaires de la metformine selon le pH du milieu*. "What's in a structure?" The story of biguanides. *Journal of Molecular Structure*. 15 Janvier 2018, 1152, pp. 61-78.

Figure 56. Kathuria, D., Bankar, A.A. et Bharatam, P.V. 2018. *Tautomères de la metformine*. "What's in a structure?" The story of biguanides. *Journal of Molecular Structure*. 15 Janvier 2018, 1152, pp. 61-78.

Figure 57. Nature Education. 2014. *Exemple d'une cascade de transduction de signal impliquant l'AMP cyclique*. Cell Signaling. Nature.com. [En ligne] Nature Education, 2014. [Citation : 10 Octobre 2017.] <https://www.nature.com/scitable/topicpage/cell-signaling-14047077>.

Figure 58. VIDAL. 2017. *rbre décisionnel de la prise en charge initiale du diabète de type 2*. Diabète de type 2 : prise en charge initiale. 2017

Figure 59. LEEM, Les entreprises du médicament. 2011. *Le parcours du médicament*. L'innovation thérapeutique, un processus long et coûteux. leem.org. [En ligne] 4 Mai 2011. [Citation : 8 Novembre 2017.] <http://www.leem.org/article/l-innovation-therapeutique-un-processus-long-couteux-0>

