



HAL
open science

Prise en charge et prévention du mélanome cutané: rôle du pharmacien d'officine

Christophe Romé

► **To cite this version:**

Christophe Romé. Prise en charge et prévention du mélanome cutané: rôle du pharmacien d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02432468

HAL Id: dumas-02432468

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02432468>

Submitted on 8 Jan 2020

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.



THESE

Pour obtenir le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Prise en charge et prévention du mélanome cutané : rôle du pharmacien d'officine

Présentée par
Christophe Romé

**Soutenue publiquement le 11 Avril 2019
devant le jury composé de**

Mr Pascal GAUDUCHON	PU (Biologie cellulaire) Université Caen-Normandie	Président du jury
Mr Pierre LEBAILLY	MCU-HDR (Santé Publique) Université Caen-Normandie	Examineur
Mme Monique N'DIAYE	MCU (Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique) Université Caen-Normandie	Examineur
Mr Luc POTDEVIN	Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'Officine	Examineur

Thèse dirigée par Pascal GAUDUCHON



Mise à jour le 10/12/2018

LISTE DES ENSEIGNANTS – CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative et Directrice administrative adjointe

Madame Sarah CHEMTOB

Madame Alexandra HOUARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GAUDUCHON Pascal Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Biologie cellulaire
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
RAULT Sylvain Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Chimie thérapeutique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale



MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR

Biochimie, Toxicologie

BOUET Valentine – HDR

Physiologie, Pharmacologie

CAILLY Thomas – HDR

Chimie bio-inorganique, Chimie organique

DENOYELLE Christophe – HDR

Biologie cellulaire et moléculaire,

Biochimie, Cancérologie

DHALLUIN Anne

Bactériologie, Virologie, Immunologie

ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR

Parasitologie, Mycologie médicale

GROO Anne-Claire

Pharmacie galénique

KIEFFER Charline

Chimie médicinale

KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier)

Biologie clinique

LAPORTE-WOJCIK Catherine

Chimie bio-inorganique

LEBAILLY Pierre –HDR

Santé publique

LECHEVREL Mathilde – HDR

Toxicologie

LEGER Marianne

Physiologie, Pharmacologie

LEPAILLEUR Alban –HDR

Modélisation moléculaire

N'DIAYE Monique

Parasitologie, Mycologie médicale,

Biochimie clinique

PAIZANIS Eleni

Physiologie, Pharmacologie

PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima

Chimie organique et thérapeutique

POTTIER Ivannah

Chimie et toxicologie analytiques

PREVOST Virginie – HDR

Chimie analytique, Nutrition, Education

thérapeutique du patient

QUINTIN Jérôme

Pharmacognosie

RIOULT Jean-Philippe

Botanique, Mycologie, Biotechnologies

SINCE Marc

Chimie analytique

VILLEDIEU Marie

Biologie et thérapies innovantes des cancers



PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)

PRICOT Sophie

Anglais

PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume

Pharmacie clinique

SEDILLO Patrick

Pharmacie officinale

RICHARD Estelle

Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier, Mr Pascal GAUDUCHON, pour tous ces conseils et son aide précieuse lors de la rédaction de ma thèse,

Je remercie Mme Monique N'DIAYE, Mr Pierre LEBAILLY, et Mr Luc POTDEVIN d'avoir accepté mon invitation pour participer au jury de ma thèse,

Je tiens à remercier Mme Monique THIEULIN de m'avoir accueillie dans son officine lors des stages, les samedis matin, les vacances, et après la fin de mes études,

Je remercie Luc et Martine POTDEVIN de m'avoir ouvert les portes de votre officine. J'apprécie travailler avec vous et avec toute l'équipe,

Je tiens à remercier mon ami Wawan, spécialiste de Word, pour son aide précieuse et le temps passé dans la confection technique de ma thèse,

Je remercie Clarisse et Valou pour leur aide en Anglais

Je tiens à remercier Elise, mon amour, pour son amour et son soutien indéfectible depuis plus de 8 ans. Je t'aime

Je remercie mes parents, mon frère, ma sœur, mon beau-frère, mes neveux et nièces, ma grand-mère, mes oncles et tantes, mes cousins, ma belle-famille, et tous mes amis de m'avoir soutenu durant toutes ces années.

Petite pensée à ma grand-mère, Léonne, qui savait lorsque j'avais 5 ans que j'allais devenir pharmacien, et qui a toujours cru en moi.

Pensées à mes grands-parents, et aux membres de ma famille partis trop tôt,

TABLE DES MATIERES

Abréviations	10
Liste des figures	13
Introduction	17
Partie 1 : Le mélanome cutané	18
1 Epidémiologie	18
1.1 En France	18
1.1.1 Incidence du mélanome	18
1.1.2 La mortalité	21
1.1.3 Normandie	21
1.2 Au niveau Mondial et Européen	24
2 Rappels anatomiques et physiologiques de la peau	28
2.1 La peau	28
2.1.1 Généralités	28
2.1.2 Structure	29
2.1.2.1 L'épiderme	29
2.1.2.1.1 Structure de l'épiderme	30
2.1.2.1.2 Homéostasie épidermique	32
2.1.2.1.3 Les autres cellules de l'épiderme	32
2.1.2.2 Le derme	33
2.1.2.2.1 Composition du derme	33
2.1.2.2.1.1 Les cellules	33
2.1.2.2.1.2 La matrice extracellulaire	34
2.1.2.2.2 Structure du derme	34
2.1.2.2.2.1 Le derme superficiel ou papillaire	34
2.1.2.2.2.2 Le derme réticulaire	35

2.1.2.3 L'hypoderme	36
2.1.2.3.1 Localisation	36
2.1.2.3.2 Structure	36
2.1.2.3.3 Rôles	36
2.1.2.4 Les annexes cutanées	36
2.1.3 Fonctions de la peau	37
2.2 Le mélanocyte	38
2.2.1 Embryogenèse	38
2.2.2 Caractéristiques et localisation	38
2.2.3 La mélanogenèse	40
2.2.3.1 Les mélanines	40
2.2.3.2 Synthèse des mélanines	40
2.2.3.3 Biogénèse des mélanosomes	41
2.2.3.4 Transport des mélanosomes et transfert kératinocytaire	42
2.2.3.5 Régulation de la mélanogenèse	42
2.2.4 La pigmentation cutanée	43
3 Le mélanome et ses diverses formes histologiques	44
3.1 Généralités sur le mélanome	44
3.2 Mélanome à Extension Superficiel (SSM)	45
3.3 Mélanome nodulaire ou Nodular Melanoma NM	46
3.4 Mélanome de Dubreuilh ou Lentigo Malin de Dubreuilh (LM)	47
3.5 Mélanome acrolentigineux ou Acral Lentiginous Melanoma ALM	49
3.6 Autres mélanomes	50
4 Pronostic du mélanome	52
5 Les facteurs de risque du mélanome cutané	52
5.1 Les facteurs environnementaux : l'exposition solaire	52
5.1.1 Rappel : Le rayonnement solaire	52
5.1.1.1 Le spectre solaire	53
5.1.1.2 Les différents facteurs influençant le trajet des rayonnements ultraviolets sur la Terre	54

5.1.2	Impact des rayonnements ultraviolets sur notre peau	57
5.1.2.1	Pénétration des UV dans la peau	57
5.1.2.2	Réactions biologiques photo-induites	58
5.1.2.3	Photoprotection naturelle cutanée	59
5.1.2.3.1	La barrière cornée	59
5.1.2.3.2	La barrière mélanique	59
5.1.2.3.3	La protection anti-radicalaire	60
5.1.2.3.4	Les systèmes de réparation de l'ADN	60
5.1.3	Les méfaits du soleil : effets immédiats et à long terme	61
5.1.3.1	Effets immédiats	61
5.1.3.1.1	Le Coup de chaleur	61
5.1.3.1.2	Hyperplasie épidermique	61
5.1.3.1.3	La pigmentation immédiate	61
5.1.3.2	Effets à court et moyen terme	62
5.1.3.2.1	La pigmentation retardée ou bronzage	62
5.1.3.2.2	L'érythème actinique ou coup de soleil	63
5.1.3.2.3	Les photodermatoses	64
5.1.3.2.4	Les lucites idiopathiques	64
5.1.3.3	Effets à long terme	65
5.1.3.3.1	Le vieillissement cutané	65
5.1.3.3.2	Les risques oculaires	66
5.1.3.3.3	La photocarcinogénèse	66
5.1.4	Les bienfaits du soleil	66
5.1.4.1	La synthèse de vitamine D	66
5.1.4.2	Le soleil antidépresseur	67
5.1.4.3	Amélioration de certaines affections cutanées	68
5.1.5	Conclusion	68

5.2 Autres facteurs de risque environnementaux et facteurs socio-économiques	69
5.3 Les facteurs constitutifs	71
5.3.1 Les antécédents familiaux	71
5.3.2 Les antécédents personnels	73
5.3.3 Le phototype	73
5.3.4 Les naevus	75
5.3.5 Xeroderma Pigmentosum	78
5.3.6 L'immunodépression	78
6 La mélanocarcinogénèse	79
6.1 Mécanisme de cancérisation	79
6.2 Photocarcinogénèse	79
6.3 Altérations génétiques retrouvées dans le mélanome	80

Partie 2 : La prise en charge et traitements du mélanome	84
1 Le diagnostic du mélanome cutané	84
1.1 Détection de lésions suspectes	84
1.1.1 Circonstances de découverte	84
1.1.2 Consultation dermatologique et outils de dépistage	85
1.2 Confirmation du diagnostic	88
1.2.1 Exérèse diagnostique	88
1.2.2 Examen anatomopathologique	89
1.2.3 Stadification du mélanome et pronostic	91
1.3 Bilan d'extension	95
1.3.1 Imagerie	95
1.3.1.1 Echographie ganglionnaire	95
1.3.1.2 Scanner TAPC (Thoraco-Abdomino-Pelvien et Cérébral)	96
1.3.1.3 TEP SCAN (Tomographie par Emission de Positions)	96
1.3.2 Génotypage	97
1.3.3 Biologie	97
2 Prise en charge	98
2.1 Réunion de concertation pluridisciplinaire et annonce	98
2.2 Recommandations de prise en charge stade I à III	99
2.3 Recommandations de prise en charge stade III inopérable et stade IV	100
2.3.1 Traitements systémiques des mélanomes cutanés métastatiques non résécables hors métastase cérébrale	100
2.3.2 Traitements des métastases cérébrales des mélanomes cutanés métastatiques non résécables	101
2.4 Synthèse des recommandations de prise en charge thérapeutique	101
3 Les traitements	105
3.1 La chirurgie	105
3.1.1 Exérèse élargie	105
3.1.2 Exérèse du ganglion sentinelle	106
3.1.3 Curage ganglionnaire	106

3.2 L'immunothérapie	107
3.2.1 Interféron alpha2a (ROFERON-A®)	107
3.2.2 Les anticorps monoclonaux	108
3.2.2.1 Anticorps monoclonaux anti-CTLA-4 : Ipilimumab (YERVOY®)	108
3.2.2.2 Anticorps monoclonaux anti-PD1: Nivolumab (OPDIVO®) et Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	110
3.3 Les thérapies moléculaires ciblées	112
3.3.1 Inhibiteurs de protéine kinase BRAF	112
3.3.2 Inhibiteurs de protéine kinase MEK	115
3.4 La chimiothérapie	116
3.4.1 Généralités	116
3.4.2 Dacarbazine (DICETENE®)	118
3.4.3 Nitroso-urées	118
3.5 La radiothérapie	119
4 Le suivi post-thérapeutique	120
5 Recherche en cours	123

Partie 3 : Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge et la prévention du mélanome cutané **125**

1 Le pharmacien d'officine dans la prévention du mélanome cutané	126
1.1 Le pharmacien dans la prévention primaire	127
1.1.1 La prévention primaire en France	128
1.1.1.1 Le soleil et bronzage dans la société : un marqueur social	128
1.1.1.2 Les campagnes de prévention	128
1.1.1.3 Impact des campagnes de prévention primaire sur la population française	131
1.1.2 La photoprotection externe	133
1.1.2.1 Les bons gestes face à l'exposition solaire	133
1.1.2.2 La Protection vestimentaire	135
1.1.2.3 La protection oculaire	137
1.1.2.4 Les produits de protection solaire (PPS)	138
1.1.2.4.1 Composition d'un produit de protection solaire	139
1.1.2.4.2 Classification des produits de protection solaire	141
1.1.2.4.3 Comment choisir un PPS et conseils d'application	142
1.1.3 Les rayonnements ultraviolets artificiels	146
1.1.4 Lutte contre les idées reçues	148
1.2 Prévention secondaire	148
1.2.1 Formation des professionnels de santé	149
1.2.2 Journée nationale de prévention et de détection précoce des cancers de la peau	149
1.2.3 L'auto-surveillance	150
1.2.4 Les cabines de consultation médicale	152
1.2.5 Les applications mobiles	153

2 Rôle et place du pharmacien d'officine dans la prise en charge du mélanome cutané	154
2.1 La dispensation des traitements disponibles à l'officine	155
2.1.1 Le dossier de liaison en Cancérologie	155
2.1.2 Protocole de dispensation	156
2.1.2.1 Lecture et analyse de l'ordonnance	156
2.1.2.2 Préparation de l'ordonnance	160
2.1.2.3 Commentaire de l'ordonnance avec le patient	160
2.1.2.4 Conclusion de la dispensation	161
2.1.2.5 Renouvellement du traitement	161
2.1.3 Outils d'aide à l'observance	162
2.1.3.1 Plan de prise des médicaments	162
2.1.3.2 Le pilulier	164
2.1.3.3 Application mobile d'aide à la prise des médicaments	165
2.1.4 Conseils associés à la prise des traitements	166
2.1.4.1 Vemurafenib (ZELBORAF®)	167
2.1.4.2 Cobimetinib (COTELLIC®)	167
2.1.4.3 Dabrafenib (TAFINLAR®)	167
2.1.4.4 Trametinib (MEKINIST®)	168
2.1.5 Les interactions médicamenteuses	168
2.1.5.1 Les interactions par addition et/ou potentialisation d'un effet indésirable	168
2.1.5.1.1 Majoration des effets cardiaques : allongement de l'espace QT et risque de torsade de pointes	168
2.1.5.1.2 Majoration des myopathies	169
2.1.5.1.3 Majoration du risque de phototoxicité	169
2.1.5.2 Les interactions pharmacocinétiques	169
2.1.5.2.1 Médicaments susceptibles modifier l'exposition thérapeutique des thérapies ciblées	170
2.1.5.2.2 Médicaments dont la pharmacocinétique est altérée par les thérapies ciblées	172

2.2 La prévention, gestion et suivi des effets indésirables des traitements du mélanome cutané	173
2.3 Le pharmacien : un soutien	181
2.3.1 L'écoute	181
2.3.2 Orientation vers des soins de support	181
2.3.3 Orientation vers des associations de patients	182
2.3.4 Mise à disposition de documentations	182
Conclusion	184
Bibliographie	187
Annexes	199
Serment de Galien	245

ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AJCC : American Joint Committee on Cancer

ALD : Affection Longue Durée

ALM : Acral Lentiginous Melanoma ou Mélanome acrolentigineux

AMESA : Association Mélanome Sans Angoisses

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMPc : Adénosine Monophosphate cyclique

Anti-H2 : Antihistaminiques H2

ARN : Acide ribonucléique

CDK4 : Cyclin-Dependent kinase 4

CDKN2A : Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A

CFA : Centre de Formation d'Apprentis

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

CPK : Créatine Phosphokinase

CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4

CYP P450 : Cytochrome P450

Dct : Dopachrome tautomérase

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DGS : Direction Générale de la Santé

DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge

DMP : Dossier Médical Partagé

DOPA : Dihydroxyphénylalanine

DP : Dossier Pharmaceutique

ECG : Electrocardiogramme

ERK : Extracellular signal-Regulated Kinase

ERO : Espèces Réactives à l'Oxygène

FDA : Food and Drug Administration
FPS : facteur de protection solaire (FPS = SPF = IP)
FPU : Facteur de Protection anti-UV
GTP : Guanosine Triphosphate
Gy : Gray
HAS : Haute Autorité de la Santé
HTA : Hypertension Artérielle
IC 95 %: Intervalle de Confiance à 95 %
IDE : Infirmier Diplômé d'Etat
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
INCA : Institut National du Cancer
INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
INR : International Normalized Ratio
IP : Indice de Protection (FPS = SPF = IP)
IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons
IR : Infrarouge
IRM : Imagerie par résonance magnétique
ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
IV : Intraveineux
LDH : Lactate Déshydrogénase
LM : Mélanome de Dubreuilh ou Lentigo Malin de Dubreuilh
MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase
MEK : Mitogen Activated ERK kinase
MC1R : Récepteur de la Mélanocortine de type 1
MITF : Microphthalmia-associated Transcription Factor
MSH : Melanocyte Stimulating Hormone ou mélanocortine
NFS : Numération de la Formule Sanguine
NM : Nodular Melanoma ou Mélanome nodulaire
OMEDIT : Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Personne-année
PCB : Biphényles Polychlorés
PD-1 : Programmed Death 1
PD-L1 : Programmed Cell Death 1-Ligand
P-gp : Glycoprotéine P
PI3K : Phosphatidylinositol 3-kinase
PPAC : Programme Personnalisé de l'Après Cancer
PPS : Programme Personnalisé de Soins
PPS : Produit de Protection solaire
PTEN : Phosphatase and TENsin homolog located on chromosome 10
PVC : Chlorure de Polyvinyle
RAF : Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RR : Risque Relatif
RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation
SC : Sous Cutanée
SEE : Statut Socio-Economique
SFD : Société Française de Dermatologie
SIR : Rapport Standardisé d'Incidence
SMR : Rapport Standardisé de Mortalité
SNC : Système Nerveux Central
SNDV : Syndicat National des Dermatologues Vénérologues
SPF : Sun Protection factor (FPS = SPF = IP)
SSM : Mélanome à Extension Superficiel
TAPC : Thoraco-Abdomino-Pelvien et Cérébral
TDM : Tomodensitométrie
TEP : Tomographie par Emission de Positions
TSM : Taux standardisé sur la population mondiale
TYRP1, 2: Tyrosinase-Related Protein-1 et 2
UEM : Unité Epidermique de Mélanisation
UVA, B, C: Ultraviolet A, B, C

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Evolution des taux d'incidence standardisés chez l'homme par mélanome cutané de 1980 à 2012 en France métropolitaine(Institut National du Cancer 2018).....	19
Figure 2 : Evolution des taux d'incidence standardisés chez la femme par mélanome cutané de 1980 à 2012 en France métropolitaine(Institut National du Cancer 2018).....	20
Figure 3 : Incidence observée 2007-2014 dans les départements couverts par un registre sur le mélanome cutané (Santé publique France et Institut National du Cancer 2018c).....	22
Figure 4 : Mortalité lissée 2007-2014 du mélanome cutané dans les départements de France métropolitaine (Santé publique France et Institut National du Cancer 2018c).....	23
Figure 5 : Tableau simplifié des estimations du nombre annuel de décès et des SMR lissés par sexe et par département de la Normandie du mélanome cutané(Santé publique France et Institut National du Cancer 2018c).....	24
Figure 6 : Taux mondiaux d'incidence standardisés estimés selon la population mondiale du mélanome cutané en 2018 chez les femmes, tous âges (Organisation Mondiale de la Santé 2018).....	25
Figure 7 : Taux européen d'incidence standardisés estimés selon la population mondiale du mélanome cutané en 2018 chez les femmes, tous âges (Organisation Mondiale de la Santé 2018).....	25
Figure 8 : Taux mondiaux de mortalité standardisés estimés selon la population mondiale du mélanome cutané en 2018 chez les hommes et femmes, tous âges (Organisation Mondiale de la Santé 2018).....	26
Figure 9 : Taux européens de mortalité standardisés estimés selon la population mondiale du mélanome cutané en 2018 chez les hommes et femmes, tous âges (Organisation Mondiale de la Santé 2018).....	27
Figure 10 : Structure de la peau (Institut national du cancer 2016)(Institut National du Cancer 2016d).....	29

Figure 11 : Les différentes couches de l'épiderme (Institut National du Cancer 2016d)	30
Figure 12 : Les cellules de l'épiderme(Cosmeticofficine 2019).....	32
Figure 13 : Le mélanocyte au sein de l'épiderme(Société Française de Dermatologie 2017).....	39
Figure 14 : Voie de synthèse des mélanines (Moutaudié et al. 2013)	41
Figure 15 : Les différents stades de formation des mélanosomes (Mélissopoulos et Levacher 2001)	42
Figure 16 : Mélanome SSM (Wechsler et al. 2016).....	45
Figure 17 : photos de mélanomes nodulaires (Habif 2012)	46
Figure 18 : Mélanome de Dubreuilh <i>in situ</i> (Wechsler et al. 2016).....	47
Figure 19 : Mélanome de Dubreuilh avec nodules(Wechsler et al. 2016)	48
Figure 20 : Mélanome acrolentigineux (Wechsler et al. 2016)	49
Figure 21 : Mélanome acrolentigineux (Laboratoire Merck 2017)	50
Figure 22 : Mélanome de la gencive (Magremanne et Vervaeet 2008).....	51
Figure 23 : Le spectre électromagnétique (Gouvernement du CANADA 2011) 53	
Figure 24 : Emission des rayonnements UV sur la terre(Institut National du Cancer 2011).....	55
Figure 25 : Influence de la nébulosité sur les rayons UV (Institut National du Cancer 2011).....	56
Figure 26 : Pénétration des UV dans la peau (Institut National du Cancer 2011)	57
Figure 27 : La pigmentation retardée ou bronzage(Beauty 2015).....	62
Figure 28 : Erythème actinique chez un cycliste(Gentside 2016).....	63
Figure 29 : Personne atteinte de vitiligo(Science-et-vie 2013).....	64
Figure 30 : Schéma du métabolisme de la vitamine D3 (Tissandié et al. 2006) ...	67
Figure 31 : Les variants génétiques dans le mélanome. Fréquence allélique et importance de l'effet génétique adapté de <i>Finding the missing heritability of complex diseases. Nature 2009 ; 461 : 747-53</i> (Bertolotto, Lesueur, et Bressac de Paillerets 2012)..	72
Figure 32 : Les différents phototypes (Avril et Brondin 2002)	74
Figure 33 : Photos de naevus communs(Réseau Mélanome Ouest 2017b).....	75

Figure 34 : Naevus dysplasiques (Réseau Mélanome Ouest 2017b)	77
Figure 35 : Les trois voies de signalisation majeures impliquées dans le développement des mélanomes (Dumaz et Mourah 2011)	81
Figure 36 : Schéma de la voie de signalisation des MAP kinases (Dalle, Martin-Denavit, et Thomas 2006).....	82
Figure 37 : Règle ABCDE (Slimano et al. 2016)	86
Figure 38 : Dermoscope (Réseau Mélanome Ouest 2017a)	87
Figure 39 : Image d'un mélanome en dermoscopie (Dr Roux 2019).....	87
Figure 40 : Pièce d'exérèse d'un mélanome cutané (Wechsler et al. 2016)	88
Figure 41 : Niveaux d'invasion de Clark et Mihm (InfoCancer 2018).....	90
Figure 42 : Prédications de survie à cinq et dix ans en fonction du stade l'AJCC (Gaudy-Marqueste, Monestier, et Grob 2016)(Vries et al. 2003)	94
Figure 43 : Risque de récurrence à 5 ans selon le stade du mélanome (avec la 7e édition de l'AJCC)(Guillot et al. 2016)	95
Figure 44 : Représentation schématique de la voie des MAP kinases lors la mutation de RAF et des sites d'action des inhibiteurs de kinases (Slimano et al. 2016)..	112
Figure 45 : Schéma et placement d'une chambre implantable (Institut National du Cancer 2016d).....	117
Figure 46 : Les cinq principaux conseils de prévention du risque solaire (Institut National du Cancer 2011).....	129
Figure 47 : Échelle des indices UV et mesures de prévention adaptées aux niveaux de risque encourus (Organisation Mondiale de la Santé 2002).....	130
Figure 48 : Catégories de photoprotection vestimentaire (Gouvernement du Canada 2007)	136
Figure 49 : Les différentes catégories de verres solaires(Talensac Optique 2019).....	138
Figure 50 : Les différentes catégories des produits de protection solaire (ANSM 2011).....	141
Figure 51 : Photographie de l'emballage d'un PPS du laboratoire de La Roche Posay ® (La Roche Posay 2019).....	142
Figure 52 : Les différents phototypes (ANSM 2011)	143

Figure 53 : Les différentes conditions d'exposition (ANSM 2011).....	144
Figure 54 : Choix de la catégorie de photoprotection en fonction du phototype et des conditions d'exposition (ANSM 2011)	144
Figure 55 : Photographie d'une cabine de bronzage (DGCCRF 2016).....	146
Figure 56 : Règle ABCDE (Institut National du Cancer 2016)	151
Figure 57 : La cabine médicalisée connectée H4D (Société H4D 2019)	152
Figure 58 : Logo du Dossier Pharmaceutique (Ordre National des Pharmaciens 2019a).....	158
Figure 59 : logo du Dossier Médical Partagé (CPAM 2019).....	159
Figure 60 : Exemple de semainier trouvé dans le commerce (Laboratoire ANABOX 2019).....	164
Figure 61 : Conseils associés et prise en charge des effets indésirables des divers traitements du mélanome cutané. Sources : (Institut National du Cancer 2016d), (Berthozat, Boulieu, et Charbonnel 2014b), (Bontemps 2012), (Institut National du Cancer 2016c),.....	180

INTRODUCTION

Le cancer est une maladie provoquée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon excessive. Ces cellules dérégées finissent par former une masse qui peut être bénigne dans un premier temps, puis évoluer vers une tumeur. Dans ce cas, les cellules cancéreuses ont tendance à envahir les tissus voisins et à se détacher de la tumeur. Elles migrent alors par les vaisseaux sanguins et les vaisseaux lymphatiques pour aller former une autre tumeur (métastase). Chaque année en France (estimations de 2017), nous recensons 399 000 nouveaux cas de cancer ; soit 214 000 chez l'homme avec en tête le cancer de la prostate (48 000 nouveaux cas), et 185 000 chez la femme avec en premier cancer incident, le cancer du sein (59 000 nouveaux cas). La mortalité estimée en 2017 est de 150 000 décès par an dont 84 000 hommes et 66 000 femmes, ce qui fait du cancer la première cause de mortalité tous sexes confondus en France devant les maladies cardio-vasculaires (Institut National du Cancer 2018).

L'incidence des cancers de la peau est en forte augmentation depuis les années 1980. Il existe deux grands types de cancers cutanés : les carcinomes et les mélanomes. Les carcinomes représentent, en 2010, 90 % des cancers cutanés. Deux types de carcinomes existent : les carcinomes basocellulaires et les carcinomes épidermoïdes. Les premiers représentent 70 % des cancers cutanés, et sont les moins graves car leur évolution est lente et leur développement reste locale. Les carcinomes épidermoïdes sont plus rares (20% des cancers cutanés) mais plus agressifs car ils ont la capacité d'envahir les ganglions lymphatiques et de métastaser. Le mélanome est, quant à lui, le plus rare de ces cancers de la peau, mais aussi le plus grave, de par son développement qui peut être très rapide et son fort pouvoir métastatique. Depuis les années 1980, son incidence a augmenté de manière importante puisqu'elle a triplé, néanmoins depuis 2005, l'incidence tend à ralentir (Institut National du Cancer 2018).

Le but de ce travail sera de comprendre et de caractériser le mélanome cutané, puis de décrire ses prises en charge, et enfin de découvrir le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge et la prévention de ce cancer cutané.

PARTIE 1 : LE MELANOME CUTANEE

1 Epidémiologie

L'épidémiologie est une discipline scientifique dont l'objet est l'étude de la distribution des problèmes de santé dans une population, et le rôle des facteurs qui la déterminent. Elle étudie des groupes de personnes et non des individus. L'analyse porte sur les individus en bonne santé et sur les individus frappés par la maladie. L'OMS la définit comme l'étude de la distribution des maladies et des invalidités dans les populations humaines, ainsi que des influences qui déterminent cette distribution.

En France

1.1.1 Incidence du mélanome

L'incidence d'une maladie est définie comme le nombre de nouveaux cas apparaissant dans une population au cours d'une période donnée. Elle correspond au risque moyen de contracter la maladie pendant la période étudiée pour n'importe quel individu de la population étudiée.

En France, en 2017, le nombre de nouveaux cas estimés est de 15404, dont 8061 hommes (soit un TSM de 14.9 pour 100 000 personnes années PA) et 7343 femmes (soit un TSM de 13.6 pour 100 000 PA). Le mélanome cutané se situe au 5e rang des cancers incidents tous sexes confondus. Il se situe au 6e rang des cancers incidents chez la femme et au 8e rang chez les hommes, ce qui représente respectivement 3.8 % et 4% de l'ensemble des cancers incidents masculins et féminins.

Entre 1980 et 2012, chez l'homme et la femme, l'incidence du mélanome cutané est en forte augmentation (Figure 1 et 2), avec toutefois un léger ralentissement de cette croissance depuis 2005.

Chez l'homme (Figure 1), le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale a augmenté de 4.7% par an passant de TSM à 2.5 à 10.8 pour 100 000 personnes années, soit une augmentation de l'incidence de plus 4 fois. Entre 2005 et 2012, l'incidence a augmenté de 2.9 % par an.

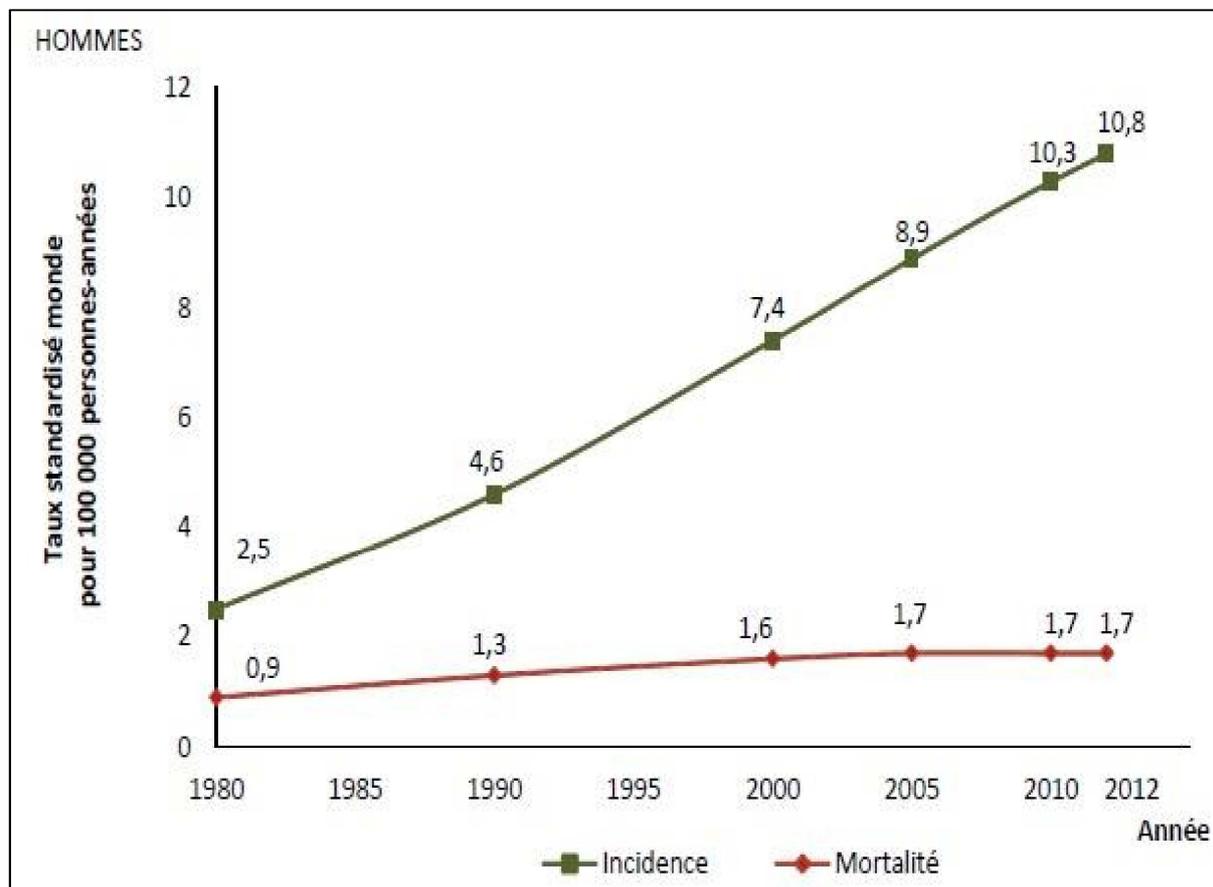


Figure 1 : Evolution des taux d'incidence standardisés chez l'homme par mélanome cutané de 1980 à 2012 en France métropolitaine (Institut National du Cancer 2018)

Chez la femme (Figure 2), il a augmenté de 3.2 % par an passant de TSM = 4.0 à 11.0 pour 100 000 personnes années, soit une augmentation de l'incidence d'environ 3 fois. Entre 2005 et 2012, l'incidence a augmenté de 1.7% par an.

L'âge médian au diagnostic est de 64 ans chez l'homme et de 61 ans chez la femme (Institut National du Cancer 2018).

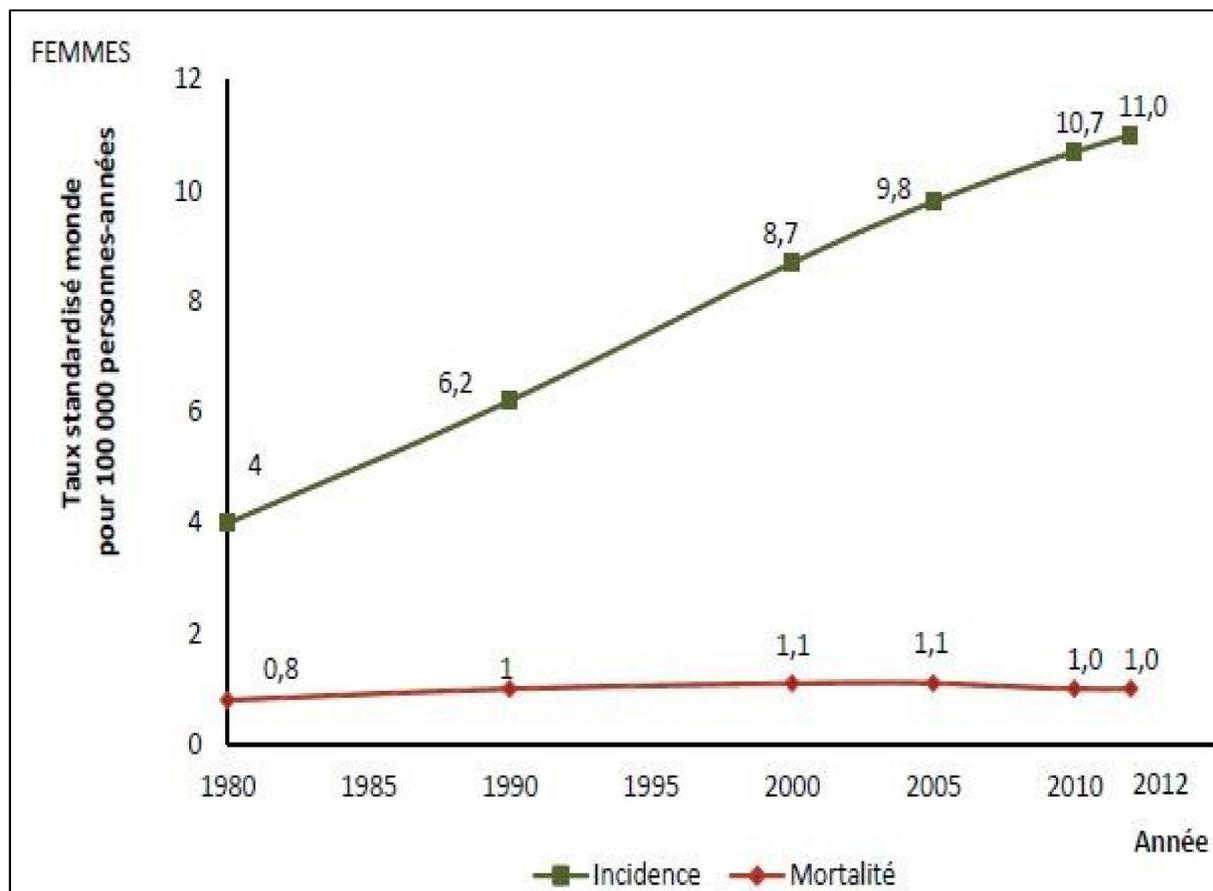


Figure 2 : Evolution des taux d'incidence standardisés chez la femme par mélanome cutané de 1980 à 2012 en France métropolitaine (Institut National du Cancer 2018)

1.1.2 La mortalité

La mortalité se définit comme la fréquence des décès dans une population, c'est à dire le nombre de décès pendant une période donnée rapporté à la population étudiée pendant cette même période

En France, le nombre de décès estimés en 2017 est de 1783 (14^e rang) avec 1036 décès chez les hommes (soit un TSM de 1.6 pour 100 000 PA) et 747 décès chez les femmes (soit un TSM de 0.9 pour 100 000 PA), ce qui représente 1.2 % et 1.1 % des décès par cancers masculins et féminins.

Chez l'homme depuis 1980 (Figure 1), l'évolution de la mortalité est assez semblable à celle de l'incidence, avec un ralentissement de l'augmentation entre 2005 et 2012 (estimé à 0.1% par an). Chez la femme (Figure 2), après une augmentation, on constate depuis 2005, une diminution de la mortalité de 1.8 % par an.

L'âge médian de décès est de 69 ans chez l'homme et de 74 ans chez la femme (Institut National du Cancer 2018).

1.1.3 Normandie

En France, 17 départements possèdent un registre sur le mélanome cutané dont deux dans la région Normandie, dans les départements de la Manche et du Calvados (Santé publique France et Institut National du Cancer 2018a). Au niveau régional et départemental, l'incidence et la mortalité sont standardisées de manière indirecte par les rapports standardisés d'incidence (SIR) et de mortalité (SMR).

Le SIR, dans une zone géographique donnée (département ou région), est le rapport entre le nombre de cas incidents estimés et le nombre attendu de cas si les taux d'incidence par âge dans cette zone géographique étaient identiques à ceux de la France entière. Par exemple, un SIR de 1,2 dans un département représente 20 % de cas supplémentaires par rapport à ce qu'on attendrait si les taux d'incidence par âge du département étaient égaux aux taux nationaux. Au contraire, un SIR de 0,8 représente 20 % de cas en moins (Santé publique France et Institut National du Cancer 2018b). Le principe est le même pour le SMR sauf que l'on remplace le nombre de cas incidents estimés par le nombre de décès et le taux d'incidence par le taux de mortalité.

Dans la source, une différence d'incidence ou de mortalité est mise en évidence d'un point de vue statistique lorsque le rapport standardisé d'incidence ou de mortalité est significatif (différent de 1). Par ailleurs, elle est qualifiée d'importante, marquée ou notable si elle est significative, et supérieure ou égale à 10 %

Pour l'incidence, la modélisation n'a pas permis d'obtenir des estimations d'incidence fiables car l'adéquation entre l'incidence estimée et l'incidence observée dans les registres était insuffisante. Par conséquent, on peut analyser que les départements ayant un registre sur le mélanome cutané (Santé publique France et Institut National du Cancer 2018c).

Sur la période 2007-2014 (Figure 3), les deux départements présentent une sous-incidence chez l'homme par rapport à l'incidence moyenne des départements couverts par un registre, de 24 % (SIR = 0.76) et 27 % (SIR = 0.73) respectivement dans le Calvados et la Manche. Chez la femme, une sous-incidence de 12 % (SIR = 0.88) est observée dans le Calvados et de 7 % (SIR = 0.93) dans la Manche par rapport à l'incidence moyenne des départements couverts par un registre (Santé publique France et Institut National du Cancer 2018c)

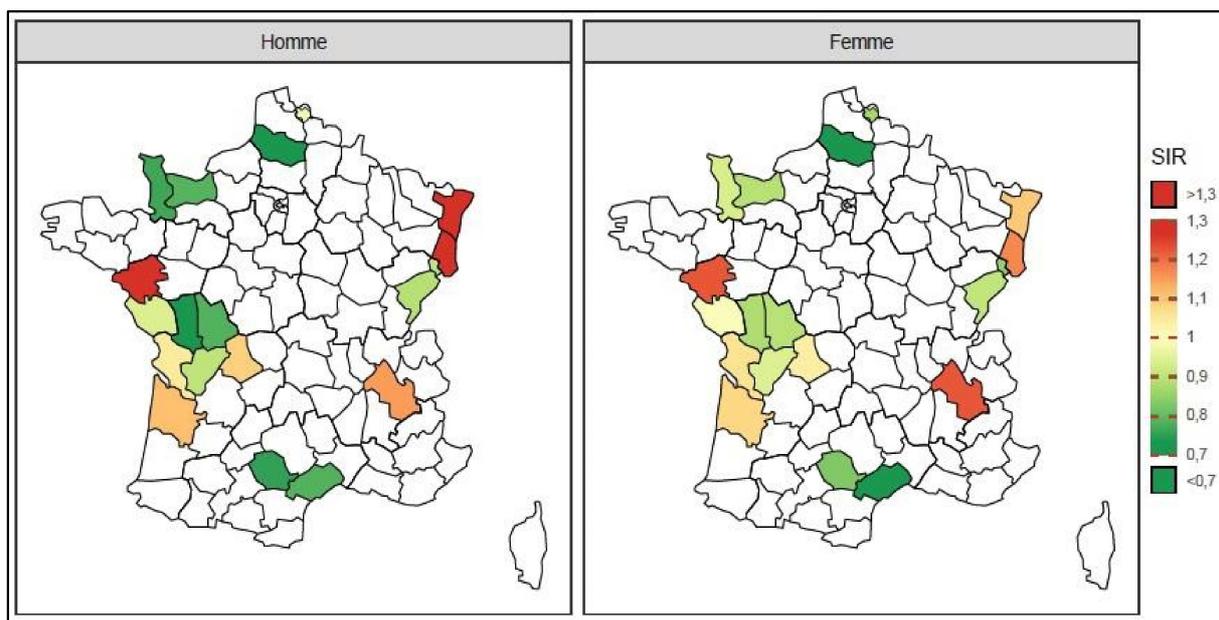


Figure 3 : Incidence observée 2007-2014 dans les départements couverts par un registre sur le mélanome cutané (Santé publique France et Institut National du Cancer 2018c)

Chez l'homme (Figure 4), il n'y a pas de sur-mortalité significative en Normandie par rapport à la France métropolitaine sur la période 2007-2014 (SMR = 1.04). Sur cette période, le nombre annuel moyen de décès par un mélanome cutané est de 55. Chez la femme (Figure 4), la Normandie présente une sur-mortalité de 23 % (SMR = 1.23) par rapport à la France métropolitaine. Le nombre annuel de décès, sur cette période, est de 54 (Santé publique France et Institut National du Cancer 2018c).

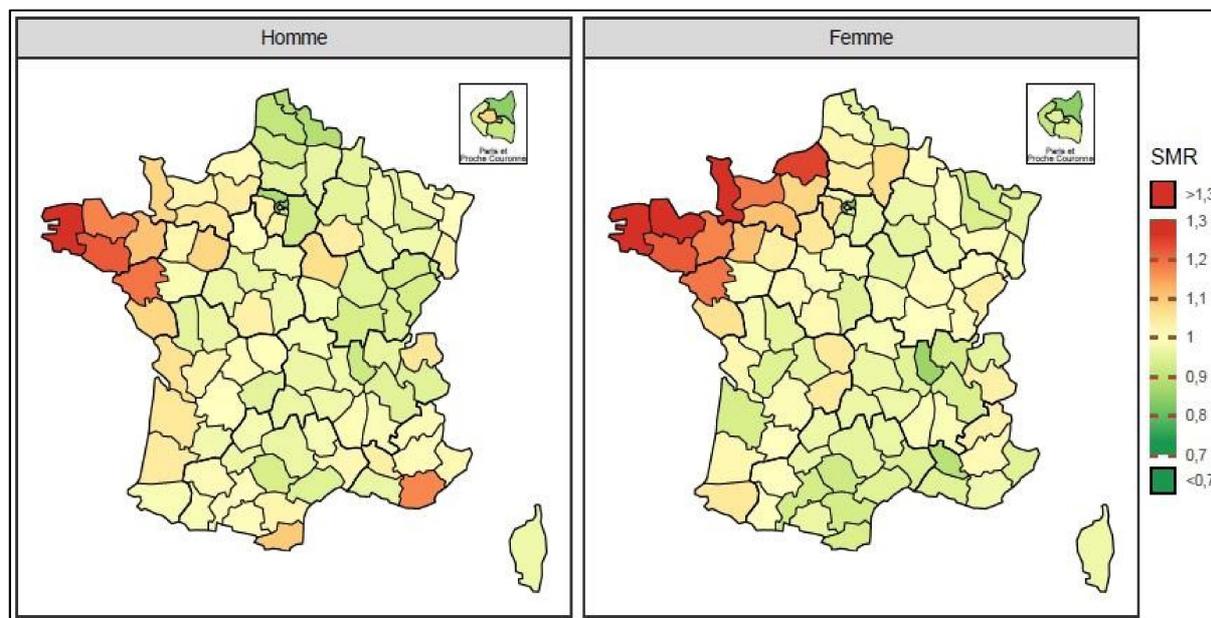


Figure 4 : Mortalité lissée 2007-2014 du mélanome cutané dans les départements de France métropolitaine (Santé publique France et Institut National du Cancer 2018c)

Au niveau départemental (Figure 5), on observe un excès de mortalité significatif chez la femme dans les départements du Calvados, de la Seine-Maritime et de la Manche avec respectivement 21 % (SMR = 1.21), 28% (SMR = 1.28) et 31 % (SMR = 1.31).

Mortalité 2007-2014				
	Homme		Femme	
	Décès/an [IC95%]	SMR [IC95%]	Décès/an [IC95%]	SMR [IC95%]
Calvados-14	10 [8 ; 13]	1.02 [0.88 ; 1.18]	11 [8 ; 13]	1.21 [1.04 ; 1.41]
Eure-27	10 [8 ; 12]	1.04 [0.91 ; 1.20]	7 [5 ; 9]	1.09 [0.94 ; 1.25]
Manche-50	10 [8 ; 12]	1.09 [0.94 ; 1.26]	11 [8 ; 13]	1.31 [1.11 ; 1.54]
Orne-61	6 [4 ; 8]	1.05 [0.91 ; 1.22]	4 [3 ; 6]	1.12 [0.95 ; 1.31]
Seine-Maritime 76	19 [16 ; 22]	1.01 [0.89 ; 1.14]	21 [18 ; 25]	1.28 [1.12 ; 1.46]

Figure 5 : Tableau simplifié des estimations du nombre annuel de décès et des SMR lissés par sexe et par département de la Normandie du mélanome cutané(Santé publique France et Institut National du Cancer 2018c)

1.2 Au niveau Mondial et Européen

En 2012, l'incidence mondiale du mélanome cutané représente 232 130 nouveaux cas, soit un TSM de 3.0 pour 100 000 PA, ce qui représente 1.7 % des cancers incidents. Chez l'homme, on observe 120 649 nouveaux cas soit un TSM de 3.3 pour 100 000 PA, et chez la femme, on observe 111 481 nouveaux cas soit un TSM de 2.8 pour 100 000 PA. Ces taux d'incidence standardisés sur la population mondiale varie en fonction des zones géographiques. Ils sont beaucoup plus élevés en Amérique du Nord, Europe centrale, en Australie et Nouvelle-Zélande qu'en Asie, Afrique ou Amérique du Sud. En effet en 2012, chez les femmes, l'Asie du Sud-est et l'Asie centrale ont un TSM de 0.2 pour 100 000 PA alors que l'Australie et la Nouvelle-Zélande ont un TSM de 30.5. On retrouve également ces résultats chez les hommes. La France occupe une position intermédiaire, avec un taux d'incidence de 10.0 pour 100 000 PA chez l'homme et de 10.6 pour 100 000 PA chez la femme, identique à la moyenne des pays de l'Union Européenne (Institut National du Cancer 2018).

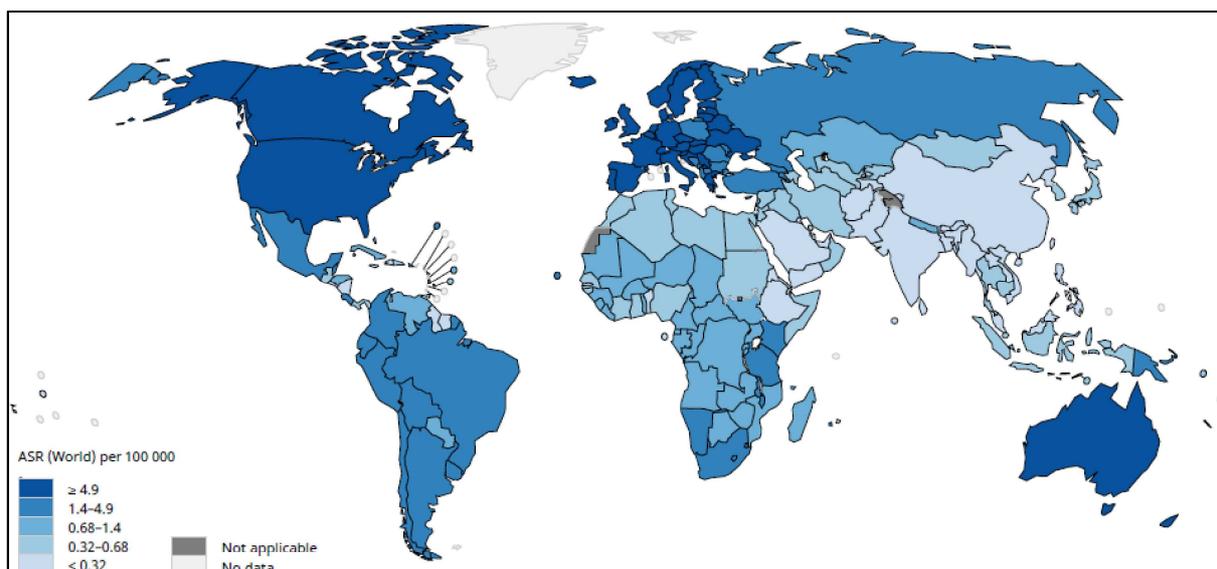


Figure 6 : Taux mondiaux d'incidence standardisés estimés selon la population mondiale du mélanome cutané en 2018 chez les femmes, tous âges (Organisation Mondiale de la Santé 2018)

En 2018, on observe la même répartition géographique mondiale avec ce gradient nord-sud incluant l'Australie et la Nouvelle-Zélande (Figure 6).

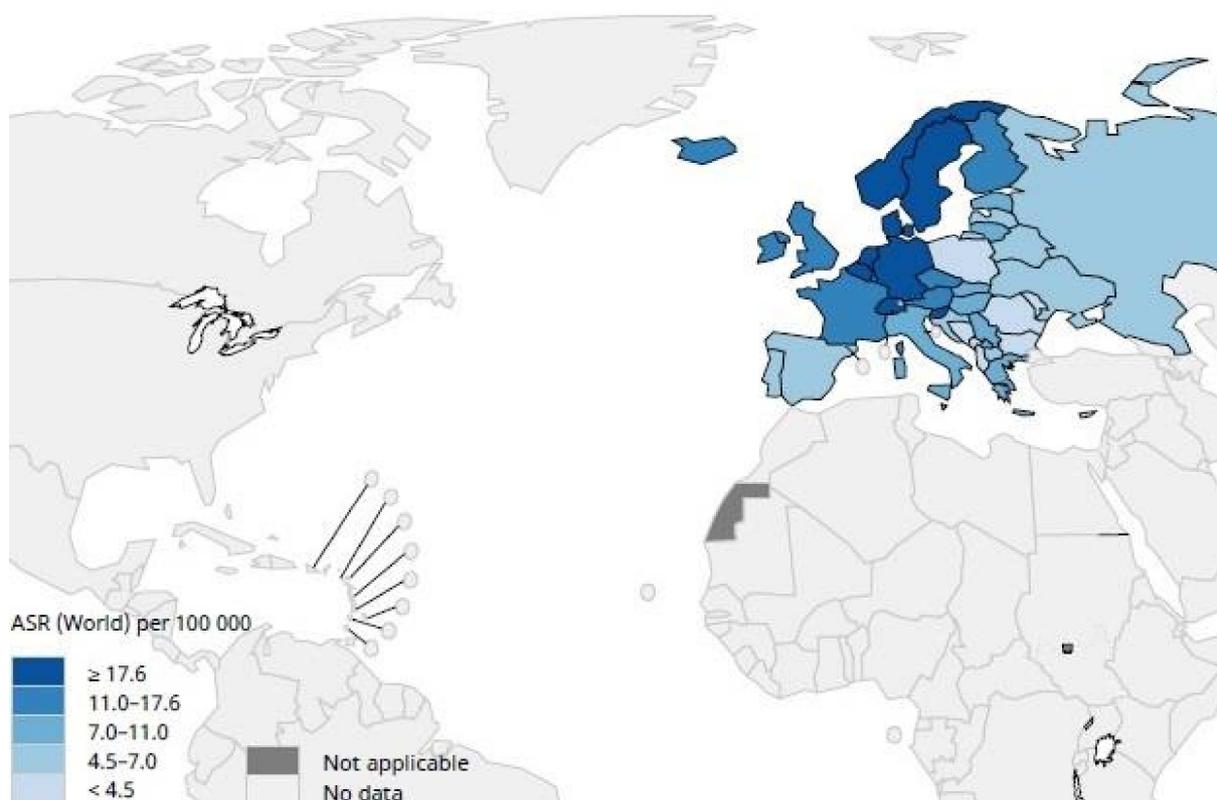


Figure 7 : Taux européen d'incidence standardisés estimés selon la population mondiale du mélanome cutané en 2018 chez les femmes, tous âges (Organisation Mondiale de la Santé 2018)

En Europe, on observe ce même gradient entre les pays du Nord et du Sud chez les femmes des TSM de 30.7, 26.2, 24.0, et 23.9 pour 100 000 PA respectivement pour la Norvège, la Suède, l'Allemagne et la Belgique, et des TSM de 3.5, 5.3, 6.3, et 7.2 respectivement pour la Roumanie, l'Ukraine, le Portugal et l'Espagne (Figure 7). La France est en position intermédiaire avec un TSM de 12.9 pour 100 000 PA (Organisation Mondiale de la Santé 2018)

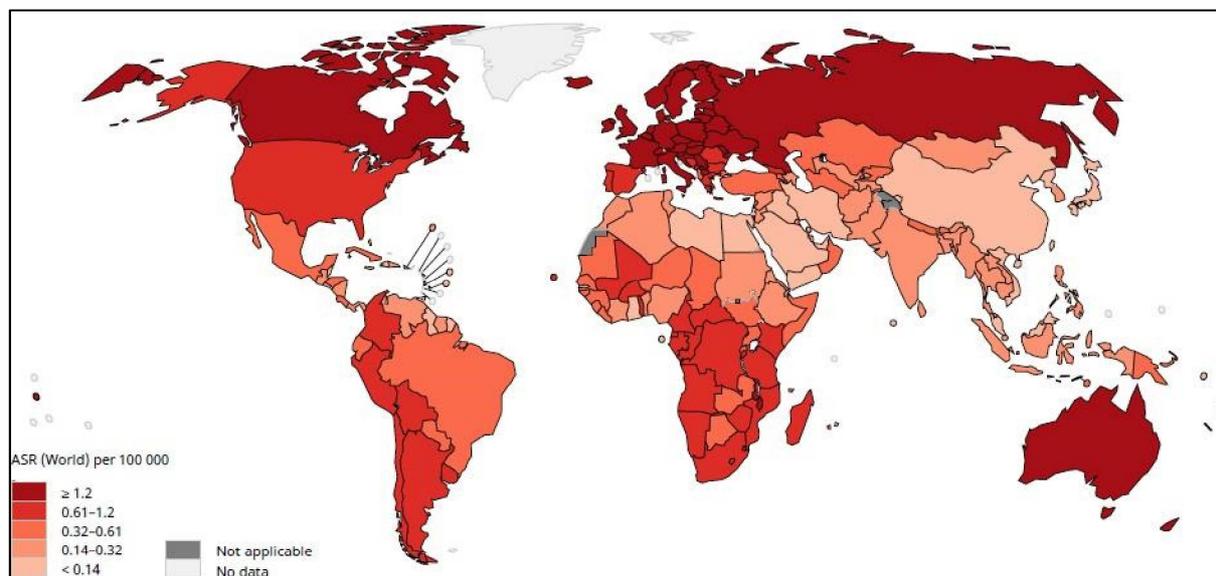


Figure 8 : Taux mondiaux de mortalité standardisés estimés selon la population mondiale du mélanome cutané en 2018 chez les hommes et femmes, tous âges (Organisation Mondiale de la Santé 2018)

En 2012, le nombre de décès imputables au mélanome cutané est de 55 488 décès, soit un TSM de 0.7 pour 100 000 PA, ce qui représente 0.7 % des décès par cancer dans le monde. Chez l'homme, on observe plus de décès que chez la femme, avec 31 390 décès (TSM de 0.9 pour 100 000 PA), et 24 098 décès (TSM de 0.6 pour 100 000 PA) chez la femme. En 2018, la répartition géographique du taux de mortalité standardisée à la population mondiale suit celle des taux d'incidence avec quelques foyers supplémentaires en Afrique centrale et du sud et en Amérique du Sud (Figure 8).

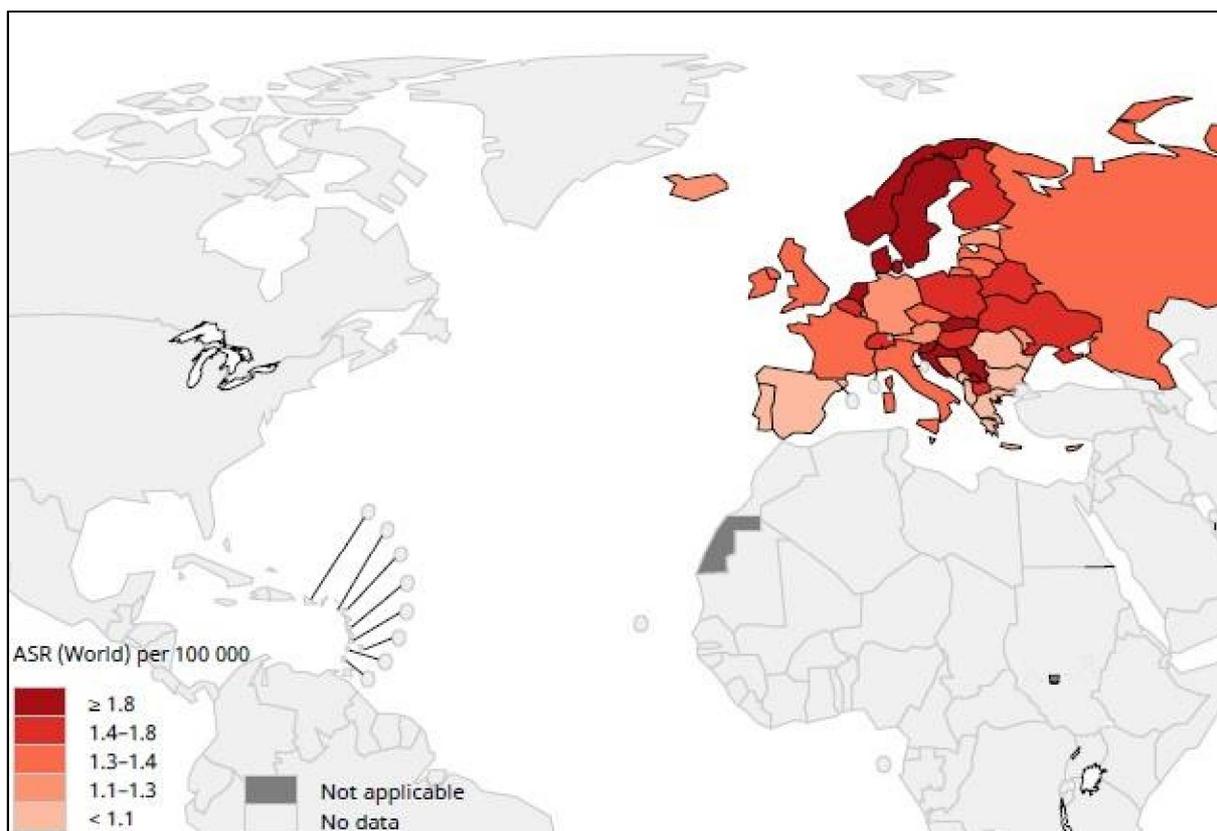


Figure 9 : Taux européens de mortalité standardisés estimés selon la population mondiale du mélanome cutané en 2018 chez les hommes et femmes, tous âges (Organisation Mondiale de la Santé 2018)

En Europe, les taux de mortalité ne suivent plus la répartition géographique des taux d'incidence. On observe une répartition hétérogène avec un taux de mortalité plus important dans certains pays du Nord (Norvège, Suède, Pays-Bas), et dans certains pays du Sud (Croatie, Serbie, Slovaquie, Ukraine). La France est toujours en position intermédiaire avec un TSM, en 2018, estimé de 1.6 pour 100 000 PA tous sexes confondus (Organisation Mondiale de la Santé 2018).

2 Rappels anatomiques et physiologiques de la peau

2.1 La peau

2.1.1 Généralités

La peau est l'organe le plus lourd et le plus étendu de l'organisme. Elle représente près de 2m² de surface et pèse entre 4 et 10 kg chez l'adulte. Son épaisseur moyenne est de 2 mm pouvant varier de 1 mm (au niveau des paupières) à 4 mm (au niveau des paumes et des plantes)(Mélissopoulos et Levacher 2001).

La peau est le siège de nombreuses fonctions qu'elle exerce seule ou en association avec d'autres organes comme les fonctions de protection, de thermorégulation, d'auto-réparation, sensorielle, métabolique, etc. (Agache 2000).

La peau est un organe très hétérogène puisque sa composition varie en fonction des localisations du corps. Elle héberge quatre types de sous-organes autonomes : les ongles, les follicules pilosébacés, les glandes sudoripares eccrines et apocrines.

2.1.2 Structure

Du point de vue structurel, la peau est constituée de trois tissus superposés (Figure 10) qui sont l'épiderme (le plus externe), le derme (le tissu intermédiaire) et l'hypoderme (le plus profond).

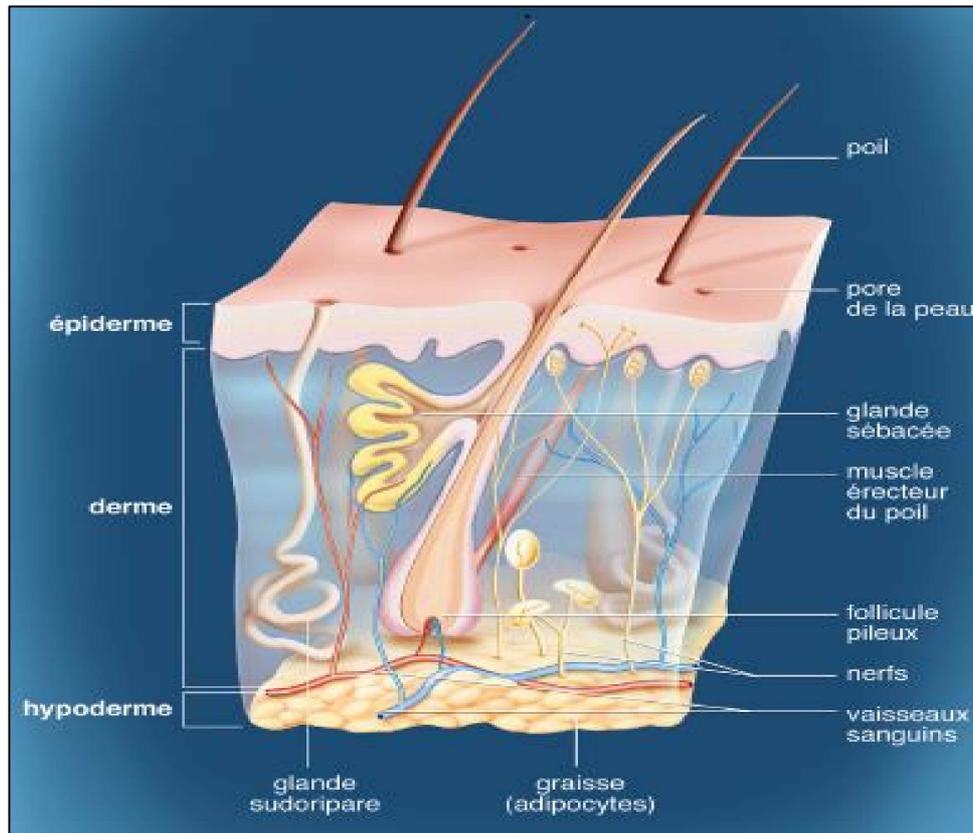


Figure 10 : Structure de la peau (Institut national du cancer 2016)(Institut National du Cancer 2016d)

2.1.2.1 L'épiderme

L'épiderme est un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé. Il est kératinisé car il est constitué à 80 % de cellules nommées kératinocytes (Mélissopoulos et Levacher 2001). Son épaisseur varie d'un endroit à l'autre du corps. D'autres cellules composent l'épiderme : les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel.

2.1.2.1.1 Structure de l'épiderme

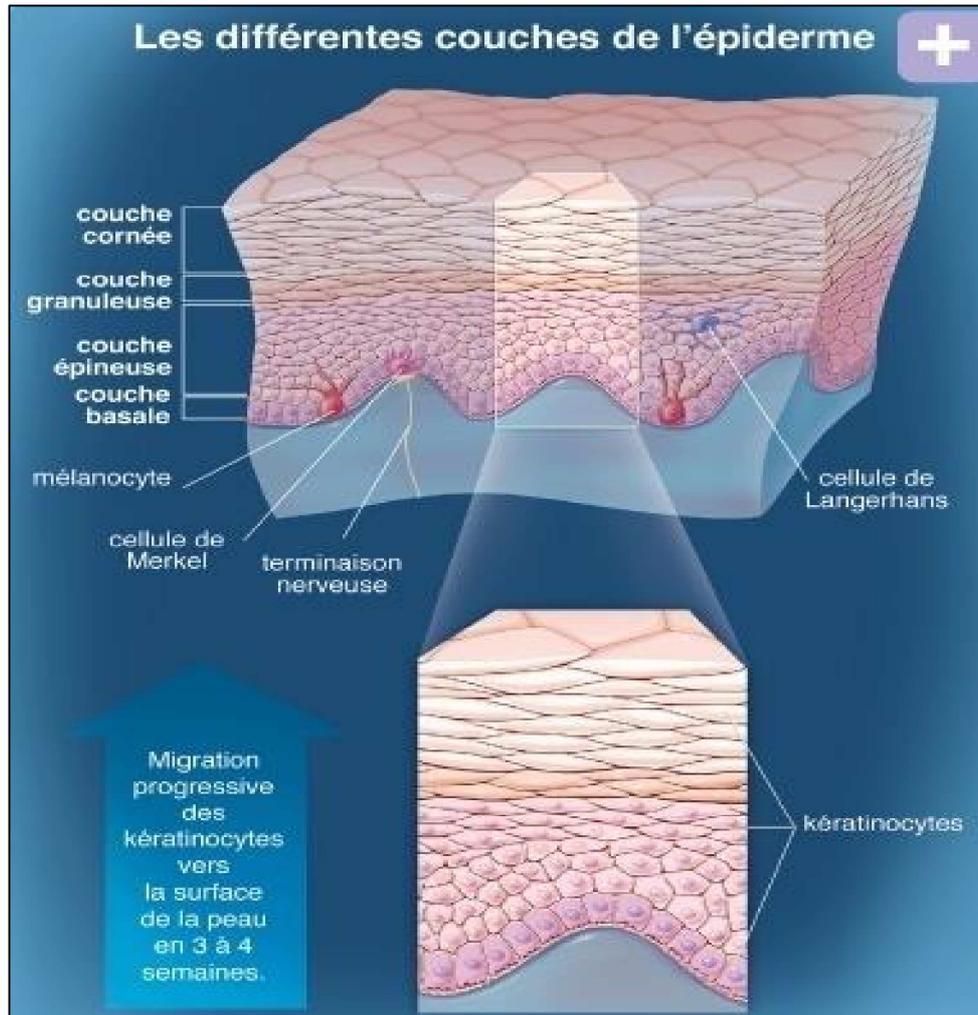


Figure 11 : Les différentes couches de l'épiderme (Institut National du Cancer 2016d)

Les kératinocytes sont organisés en diverses couches au sein de l'épiderme (Figure 11). Ils subissent des modifications biochimiques et structurales, dont la plus importante est la kératinisation. La prolifération et la différenciation de ces cellules se font dans deux compartiments distincts : une assise basale (couche basale ou germinative) et trois à quatre couches cellulaires suprabasales (couche épineuse, couche granuleuse, couche claire et couche cornée).

La couche basale ou germinative est l'assise cellulaire la plus profonde de l'épiderme (Figure 11). Il s'agit d'une couche de kératinocytes caractérisés par une activité intense de mitose. Chacune de ces cellules donne naissance à deux cellules filles identiques, dont l'une va migrer vers la couche supérieure (couche épineuse) en commençant sa différenciation. L'autre cellule restera dans la couche basale pour se diviser à nouveau. Le cytoplasme des kératinocytes est riche en organites cellulaires et en mélanosomes. Ces derniers, dont l'équipement enzymatique joue un rôle majeur dans la synthèse des mélanines, sont formés dans les mélanocytes voisins, et migrent dans les kératinocytes. Les mélanines protègent le noyau des kératinocytes des rayons ultraviolets.

Au-dessus de la couche basale se trouve la couche épineuse ou stratum spinosum. Elle est constituée de kératinocytes qui entament un processus de différenciation irréversible de type apoptotique, qui aura pour conséquences des modifications morphologiques et fonctionnelles. On y retrouve de nombreux ribosomes impliqués dans la synthèse de kératine.

Les couches supérieures sont la couche granuleuse et la couche cornée ou stratum corneum. Dans ces diverses couches, on peut observer une raréfaction de certains organites intracellulaires remplacés par une matrice causant l'insolubilité et la résistance de la kératine. La membrane plasmique, quant à elle, persiste et s'épaissit. Elle est bordée intérieurement d'une structure protéique rigide qui constitue un squelette pour la cellule : la cornification. Cette enveloppe confère la rigidité des kératinocytes et assure la résistance mécanique du stratum corneum. Les kératinocytes de la couche cornée sont appelés les cornéocytes.

2.1.2.1.2 Homéostasie épidermique

La desquamation des cornéocytes est compensée par le renouvellement perpétuel de l'épiderme. La desquamation résulte d'un double mécanisme. On estime que l'épiderme humain se renouvelle entièrement entre 30 et 45 jours (Mélissopoulos et Levacher 2001). Il s'agit du temps nécessaire pour qu'un kératinocyte passe de la couche basale à la couche cornée jusqu'à sa desquamation. Quant au stratum corneum, tous les jours, une nouvelle couche cellulaire apparaît à la face profonde et une couche de cornéocytes desquame en surface.

L'homéostasie de l'épiderme est régulée par de nombreux facteurs. Il existe des facteurs internes (ions, oligoéléments, facteurs de croissance, etc.) ou externes à la peau (radiations solaires, plaie, etc.).

2.1.2.1.3 Les autres cellules de l'épiderme

L'épiderme, composé majoritairement de kératinocytes, comporte d'autres types cellulaires tels que les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel (Figure 12). Chacune de ces cellules possède un rôle particulier.

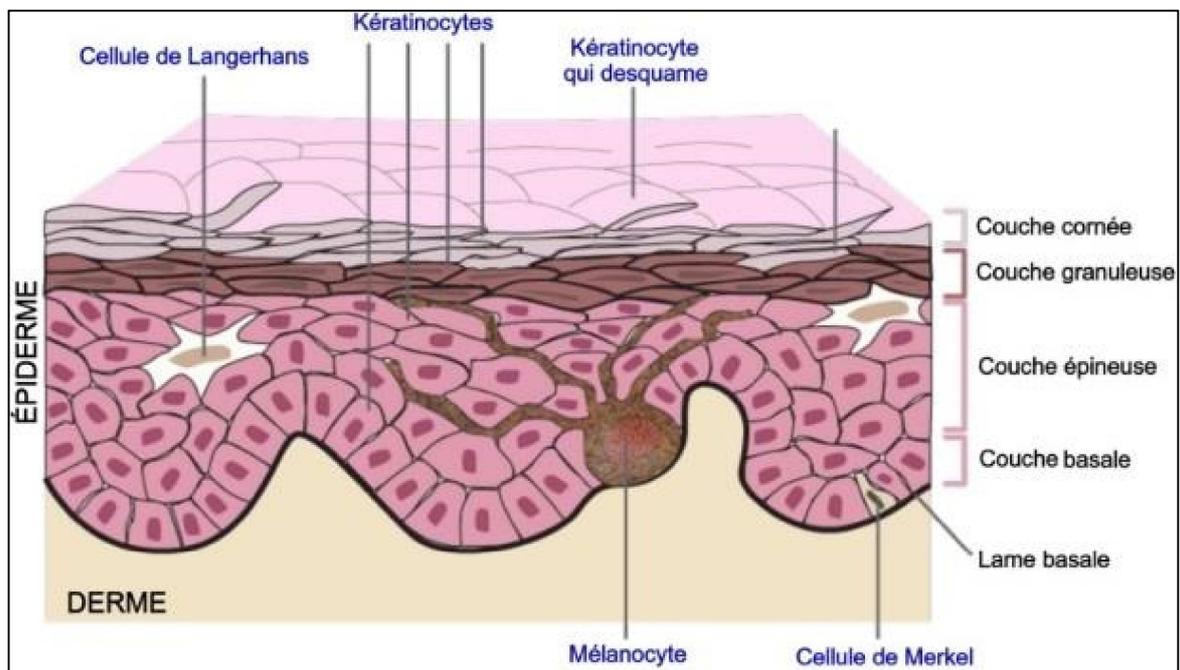


Figure 12 : Les cellules de l'épiderme (Cosmeticofficine 2019)

Les mélanocytes sont des cellules synthétisant des pigments (mélanines) sous formes de granules appelés mélanosomes. Ces mélanines sont transférées aux cellules voisines, qui ont pour action d'absorber les rayons ultraviolets (UV) du soleil afin de protéger leur ADN. Les mélanocytes représentent moins de 1% des cellules épidermiques (Mélissopoulos et Levacher 2001).

Les cellules de Langerhans appartiennent au système immunitaire et constituent 2 à 5% des cellules de l'épiderme. Elles participent à la défense de l'organisme contre les agressions extérieures. Ce sont des macrophages mobiles dans l'épiderme et dans les vaisseaux car elles peuvent migrer dans les ganglions lymphatiques afin de présenter aux lymphocytes rencontrés dans l'épiderme.

Les cellules de Merkel, quant à elles, sont des cellules d'origine nerveuse qui vont jouer un rôle de récepteur sensoriel dans le sens du toucher.

2.1.2.2 Le derme

Le derme est un tissu élastique, fibreux et qui représente à lui seul l'essentiel de l'épaisseur cutanée. Il héberge des petits organes autonomes, qui sont les annexes cutanées, et de nombreuses cellules impliquées dans le rôle de défense. Il constitue le support solide de la peau et possède de nombreuses fonctions métaboliques. C'est à ce niveau que se trouve le système vasculaire.

2.1.2.2.1 Composition du derme

2.1.2.2.1.1 Les cellules

Le derme est composé de plusieurs types cellulaires. Les principales cellules de ce tissu sont les fibroblastes responsables de la synthèse et de l'entretien de la matrice extracellulaire. Leur activité est intense lors des phénomènes de cicatrisation.

Les autres types cellulaires sont des cellules impliquées dans la défense immunitaire ou non spécifique. On retrouve des leucocytes, des mastocytes et des macrophages.

2.1.2.2.1.2 La matrice extracellulaire

La matrice cellulaire est composée de protéoglycannes, de composants fibreux tels que le collagène et l'élastine et de glycoprotéines de structure. Les protéoglycannes forment la substance fondamentale, qui a pour propriété d'être très hydratée. Leur ensemble forme un gel souple à travers lequel peuvent diffuser des métabolites. Le plus connu des protéoglycannes est l'acide hyaluronique.

Les composants fibreux sont le collagène et l'élastine (Mélissopoulos et Levacher 2001). Le collagène est la protéine, qui confère au derme sa résistance. L'élastine est une protéine rendant le derme souple, et extensible.

Les glycoprotéines de structure sont des protéines, qui sont composées de plusieurs domaines, dont chacun est spécialisé dans la liaison avec une molécule (collagène, protéoglycannes, etc.) afin de structurer le derme.

2.1.2.2.2 Structure du derme

Le derme est un tissu conjonctif subdivisé en deux zones : le derme réticulaire et le derme superficiel et adventiciel

2.1.2.2.2.1 Le derme superficiel ou papillaire

Le derme superficiel est le tissu situé juste en dessous de l'épiderme. Il est formé de papilles dermiques (Figure 12) en contact direct avec l'épiderme. Il est assez lâche, très vascularisé, et riche en fines fibres de collagène.

La cohésion derme-épiderme est assurée par une membrane basale, constituée de fins feuilletés de matrice extracellulaire spécialisés qui séparent les cellules d'origines différentes. On appelle cette zone la jonction dermo-épidermique. Du côté de l'épiderme, des desmosomes assurent la jonction entre les kératinocytes de la couche basale et la membrane. Au niveau du derme, des fibres de collagènes s'organisent en fibres d'ancrages, et interagissent avec la membrane basale.

Les fonctions du derme papillaire sont multiples :

- Il a pour rôle la nutrition de l'épiderme et les échanges grâce à sa vascularisation par des artérioles, veinules, capillaires sanguins et lymphatiques.
- Il exerce une fonction architecturale en protégeant les vaisseaux et les cellules contre les agressions mécaniques.
- Il héberge l'essentiel des terminaisons nerveuses responsables de la fonction sensorielle de la peau.
- Il contribue avec l'épiderme à la fonction immunitaire de la peau en assurant le transit des cellules immunocompétentes vers les ganglions satellites.

2.1.2.2.2 Le derme réticulaire

Le derme réticulaire est la partie la plus profonde du derme. Son épaisseur est dix à vingt fois plus importante que celle du derme superficiel. Il est essentiellement constitué de fibres de collagène grossières, disposées en faisceaux épais et irréguliers. Il contient des vaisseaux sanguins reliant les plexus sous papillaires, aux plexus cutanés situés à la jonction derme-hypoderme. La fonction du derme réticulaire est d'ordre mécanique car il forme une structure solide à la fois distensible, et compressible. Il protège les épithéliums contre les agressions mécaniques, et il est responsable du maintien de la forme et de l'architecture de la peau.

2.1.2.3 L'hypoderme

L'hypoderme est le tissu le plus profond de la peau. Il est constitué d'une couche de tissu adipeux blanc rattaché par des fibres de collagènes et des fibres élastiques au derme inférieur.

2.1.2.3.1 Localisation

Ce tissu enveloppe toute la surface du corps mais son épaisseur est variable. Il existe une répartition des masses graisseuses différentes en fonction du sexe. Chez l'homme, il est prépondérant au-dessus de la ceinture (abdomen) et chez la femme en dessous de celle-ci (hanches, cuisses, fesses).

2.1.2.3.2 Structure

L'hypoderme représente, chez un individu de poids moyen, 15 à 20 % du poids corporel (Méliopoulos et Levacher 2001), soit 50 à 80 milliards de cellules, les adipocytes. Ce sont des cellules sphériques dont l'espace intracellulaire est rempli d'une grande vacuole bourrée de triglycérides. Ils ont la propriété de pouvoir changer rapidement de volume.

2.1.2.3.3 Rôles

Le tissu adipeux est le grand réservoir énergétique du corps. Il est capable de stocker (captation) ou de délivrer (lipolyse) les lipides en fonction des besoins de l'organisme. Il stocke les lipides sous forme de triglycérides, et les libère sous forme d'acide gras et de glycérol. Ce tissu contribue à la plasticité de la peau en jouant un rôle d'amortisseur en cas de choc, et il joue un rôle de "manteau" thermique en libérant l'énergie.

2.1.2.4 Les annexes cutanées

Les annexes cutanées sont des petits organes situés dans le derme et/ou dans l'hypoderme. On distingue quatre annexes cutanées (Figure 10) : les glandes sudoripares, les glandes sébacées, les follicules pileux et l'ongle. Chacune de ces annexes a des fonctions, et des rôles bien déterminés.

2.1.3 Fonctions de la peau

La peau remplit de multiples fonctions complexes. La fonction la plus importante est la fonction de protection contre les agressions extérieures. Avec ses annexes cutanées, elle forme une "cuirasse" contre des traumatismes mécaniques (chocs, frottements), et chimiques. La peau est une barrière antimicrobienne, et possède un rôle immunitaire grâce à la présence des cellules de Langerhans, et des macrophages dermiques. Grâce aux mélanocytes, la peau acquiert une protection vis à vis des rayons solaires. La peau remplit un rôle dans la thermorégulation de l'organisme grâce à son système circulatoire (vasodilatation, vasoconstriction), et aux glandes sudoripares. C'est également un organe sensitif car elle est le siège de la perception d'une grande quantité d'informations venant du monde extérieur comme la chaleur, le froid, le tact, la douleur qu'elle transmet au cerveau, permettant la défense et l'adaptation de l'organisme dans le milieu environnant. Pour cela, de nombreuses fibres nerveuses, et de nombreux récepteurs sont présents dans le derme et l'épiderme. Le système cutané possède une fonction métabolique non négligeable car, sous l'influence des rayons ultraviolets, il synthétise la vitamine D qui est essentielle dans le métabolisme osseux, et qui a un rôle important dans le système immunitaire. Enfin, la peau a une capacité d'auto-réparation grâce à la cicatrisation, et elle constitue une structure de réserve d'énergie pour l'ensemble du corps humain grâce à l'hypoderme.

2.2 Le mélanocyte

La couleur de la peau possède deux origines : la pigmentation et la vascularisation. La pigmentation de la peau est due à la synthèse des mélanines par les mélanocytes, qui permet de contrer les effets délétères du spectre solaire.

2.2.1 Embryogenèse

Les mélanocytes dérivent principalement de la crête neurale sous la forme de cellules non différenciées et non pigmentées : les mélanoblastes. Ces cellules s'individualisent lors de la fermeture de la gouttière neurale. Entre la 8^e et 14^e semaine de vie fœtale, les mélanoblastes migrent jusqu'à leur destination finale c'est-à-dire l'épiderme et les follicules pileux (Mélissopoulos et Levacher 2001). Grâce à de multiples stimuli, ils se différencient pour devenir des mélanocytes matures capables de synthétiser les pigments mélaniques.

2.2.2 Caractéristiques et localisation

Le mélanocyte est une cellule de grande taille qui possède de nombreux prolongements cytoplasmiques appelés dendrites (Figure 13). On y retrouve les nombreux organites habituels intracytoplasmiques, ainsi que des organites spécifiques : les mélanosomes.

Les mélanocytes sont majoritairement présents au niveau de la couche basale de l'épiderme, mais également dans le bulbe des follicules pileux. On les retrouve dans d'autres parties du corps comme l'oreille interne, l'iris, la choroïde, et dans les leptoméniges du cerveau (Moutaudié et al. 2013).

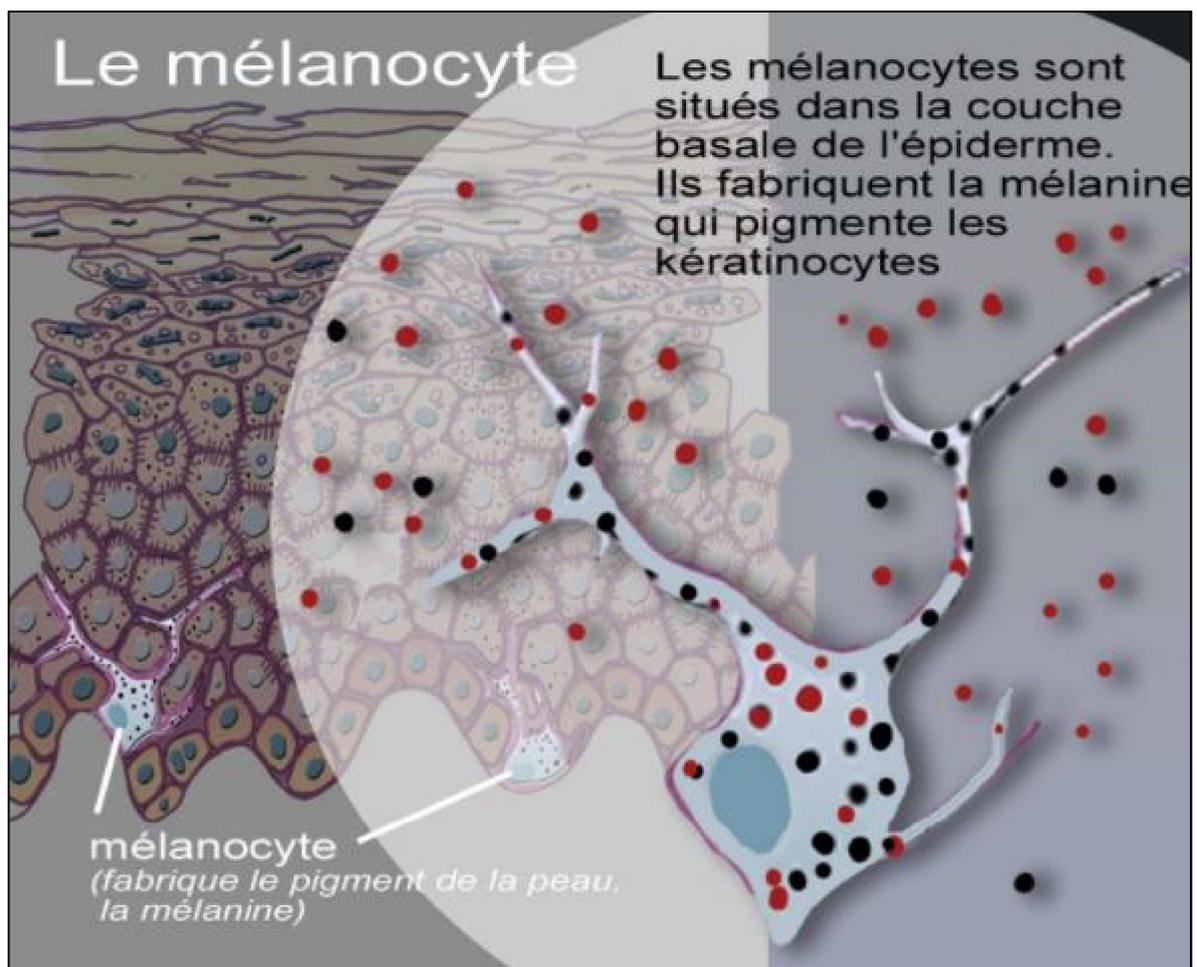


Figure 13 : Le mélanocyte au sein de l'épiderme (Société Française de Dermatologie 2017)

Les mélanocytes sont répartis de manière hétérogène sur toute la surface du corps. Par exemple, sur les organes génitaux, on observe une densité de 2400 cellules par mm^2 , de 2000 par mm^2 sur le visage, et de 890 par mm^2 sur le tronc (Mélissopoulos et Levacher 2001). Ils représentent 1% de la population cellulaire de l'épiderme. Ces cellules présentent un faible taux de renouvellement chez l'adulte. On estime avec l'âge que le nombre de mélanocyte en activité diminue de 10% tous les dix ans. Cela se remarque par le grisonnement des cheveux et des poils.

2.2.3 La mélanogenèse

La fonction essentielle des mélanocytes est la production des pigments mélaniques lors du processus appelé la mélanogenèse.

2.2.3.1 Les mélanines

Les mélanines sont des pigments responsables de la couleur de la peau et des poils. Synthétisées par les mélanocytes, elles sont de deux types : les phéomélanines et les eumélanines. Elles sont réparties dans des proportions différentes chez les individus. Les eumélanines sont des mélanines de couleur brune ou noire de haut poids moléculaire, et contiennent peu de soufre. Les phéomélanines sont caractérisées par leur couleur jaune-orangé, elles sont riches en soufre, et possèdent un poids moléculaire plus faible. La fonction essentielle des mélanines est la protection des cellules avoisinantes en absorbant les rayons ultraviolets (UV) et les rayons visibles du soleil. Les eumélanines possèdent un pouvoir photoprotecteur supérieur aux phéomélanines

2.2.3.2 Synthèse des mélanines

Dans les mélanocytes, la synthèse des différentes mélanines a lieu dans des organites appelés les mélanosomes. Il s'agit d'un phénomène complexe mettant en jeu de nombreuses réactions chimiques.

Les mélanines dérivent d'un précurseur commun la tyrosine (figure 14). Celui-ci sous l'action d'une enzyme nommée tyrosinase forme la DOPA (dihydroxyphénylalanine) puis la DOPA-Quinone par une double réaction d'oxydation. A partir de ce composé, la voie de synthèse des eumélanines et des phéomélanines diverge. A partir de la DOPA-Quinone, la voie de synthèse des eumélanines implique la présence de trois enzymes : la dopachrome tautomérase (Dct), la tyrosinase-related protein-1 (TYRP1) et la tyrosinase-related protein-2 (TYRP2) qui permettent successivement une oxydation, une cyclisation et une polymérisation. La synthèse des phéomélanines se fait par incorporation des composés à forte teneur en soufre tels que le glutathion ou la cystéine à la DOPA-Quinone.

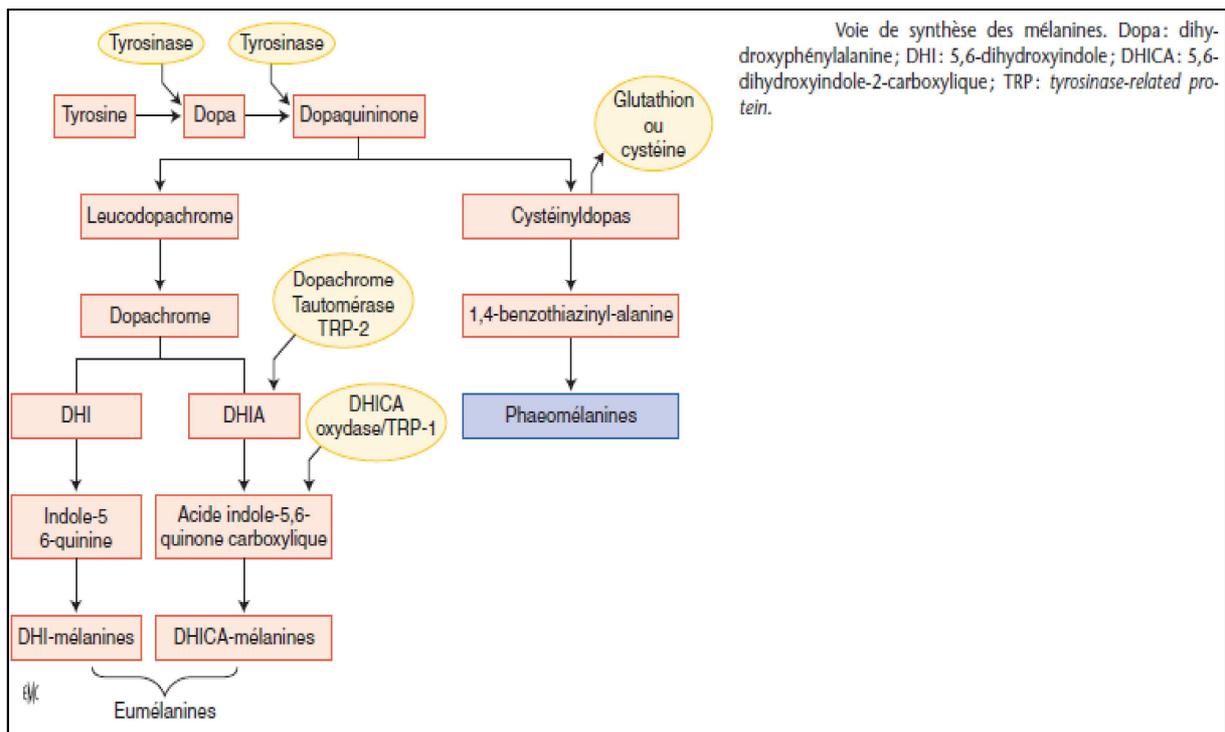


Figure 14 : Voie de synthèse des mélanines (Moutaudié et al. 2013)

2.2.3.3 Biogénèse des mélanosomes

Sites de synthèse des diverses mélanines, les mélanosomes sont les unités fonctionnelles des mélanocytes. Ils font partie de la famille des lysosomes sécrétoires et sont le résultat de l'association entre des protéines de structure membranaire et les différentes enzymes mélanogéniques. Le mélanosome est au départ une vésicule provenant de la fusion deux vésicules, l'une dérivée du réticulum endoplasmique, l'autre de l'appareil de Golgi.

On distingue, par microscope électronique, différents stades de maturation des mélanosomes correspondant à l'intensité de la mélanisation (figure 15). Il existe quatre stades de maturation allant du stade I à IV (Mélissopoulos et Levacher 2001). Dans les stades I et II, il apparaît une matrice filamenteuse, et les vésicules changent de forme passant d'une structure sphérique à ovoïde. Au stade III, la synthèse de mélanine débute, puis au stade IV, les mélanosomes arrivent à maturation.

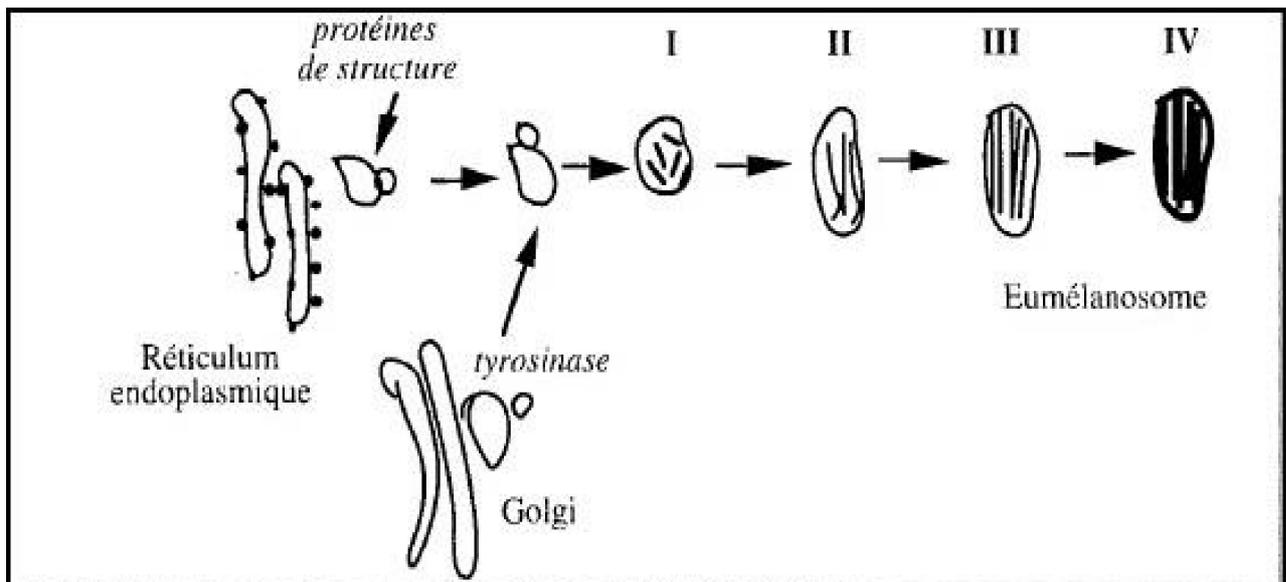


Figure 15 : Les différents stades de formation des mélanosomes (Mélissopoulos et Levacher 2001)

2.2.3.4 Transport des mélanosomes et transfert kératinocytaire

En même temps que se déroule la mélanogénèse, les mélanosomes migrent vers l'extrémité des dendrites mélanocytaires grâce aux systèmes de microtubules et de microfilaments. Une fois parvenu à l'extrémité de la dendrite, le mélanosome fusionne avec la membrane plasmique mélanocytaire pour être libéré dans l'espace extracellulaire, et phagocyté par les kératinocytes environnants. Une fois dans les kératinocytes, les mélanosomes sont dégradés, et libèrent leur contenu afin de protéger les organites vitaux de la cellule. Ce contenu sera progressivement éliminé avec les kératinocytes lors de leur ascension vers la surface de l'épiderme. Dans l'épiderme, chaque mélanocyte est en relation avec 36 kératinocytes formant ce que l'on appelle une unité épidermique de mélanisation (UEM) (Moutaudié et al. 2013).

2.2.3.5 Régulation de la mélanogénèse

La mélanogénèse est régulée par de nombreux stimuli qui agissent directement ou indirectement sur le mélanocyte, et les kératinocytes environnants. Ces stimuli induisent des modifications sur la quantité et la qualité des mélanines synthétisées, le nombre de mélanosomes, la dendricité mélanocytaire et le transfert des mélanosomes aux kératinocytes environnants.

Les facteurs principaux sont les UV. Ils induisent, de manière directe, de nombreuses lésions dans l'ADN des mélanocytes qui permettent d'augmenter la synthèse des tyrosinases, et par conséquent, d'augmenter la synthèse des mélanines. Les UV activent de manière indirecte un facteur sécrété par les kératinocytes : le MSH (Melanocyte Stimulating Hormone) ou mélanocortine. Celui-ci se fixe sur des récepteurs mélanocytaires, et permet la synthèse de ces enzymes. D'autres facteurs de croissance sécrétés par les kératinocytes stimulent la croissance des mélanocytes.

D'autres stimuli influencent la mélanogenèse comme les hormones sexuelles (œstrogènes) provoquant une hyperpigmentation de certaines régions : aréoles des seins, muqueuse génitale (Mélissopoulos et Levacher 2001). L'âge des individus influence aussi la mélanogenèse du fait de la diminution du nombre de mélanocytes (Mélissopoulos et Levacher 2001).

2.2.4 La pigmentation cutanée

La pigmentation cutanée est sous contrôle génétique. Elle est régulée par de nombreux gènes. On distingue deux aspects de la pigmentation cutanée : la pigmentation facultative ou induite, qui résulte de l'exposition de la peau aux UV, et la pigmentation constitutive, qui est observée sur les zones de peau habituellement non exposées au soleil. La pigmentation ne dépend pas du nombre de mélanocytes dans la peau, mais de plusieurs paramètres notamment la qualité des tyrosinases, le niveau d'activité des mélanosomes, la nature chimique des mélanines produites (eumélanines/phéomélanines), le taux de dégradation des mélanosomes, et la répartition de ceux-ci dans les kératinocytes voisins. Grâce à ces paramètres, il existe différents types cutanés. Fitzpatrick propose une classification distinguant six phototypes (partie 1, chapitre 5.2.2 Le phototype)

3 Le mélanome et ses diverses formes histologiques

3.1 Généralités sur le mélanome

Le mélanome est une tumeur maligne développée au dépend des mélanocytes. Contrairement à une idée reçue, le mélanome ne se forme pas obligatoirement à la dégénérescence d'un naevus (= grain de beauté). Les grains de beauté sont des tumeurs ou amas de mélanocytes bénins. On estime que 80% des mélanomes ne proviennent pas d'un naevus préalablement existant.

Le mélanome représente une minorité des cancers de la peau, mais c'est le plus grave d'entre eux. Chaque mélanome est unique, et se caractérise en fonction : de son épaisseur ; de la présence ou non d'une ulcération à sa surface ; de son étendue éventuelle aux ganglions lymphatiques ou sous forme de métastases dans d'autres organes. Tant que la tumeur se situe au sein de l'épiderme, on parle de mélanome *in situ*.

On distingue quatre principaux sous-types histologiques de mélanome définis selon l'aspect clinique, la progression, l'emplacement anatomique et l'aspect histologique. Ces différents mélanomes ont des particularités épidémiologiques propres, et des pronostics différents.

Un mélanome cutané peut se développer à partir d'un naevus préexistant ou d'un naevus *de novo*. Ce développement s'effectue selon deux schémas différents, soit en deux temps ou en un temps. L'évolution en deux temps se compose d'une première phase horizontale, au-dessus de la membrane basale (phase intra-épidermique sans risque métastatique), puis d'une phase dite verticale (phase invasive) où le mélanome pénètre dans le derme. Cette dernière phase, contrairement à la première, est à haut risque métastatique. Ces deux phases peuvent évoluer en un temps de manière synchrone.

3.2 Mélanome à Extension Superficiel (SSM)

Le Mélanome à Extension Superficiel est le sous type le plus fréquent car il représente entre 60 et 70 % des mélanomes (Wechsler et al. 2016). Le SSM est rencontré dans la plupart des catégories d'âge : de l'adulte jeune au sujet âgé avec un âge moyen de 40 à 50 ans, et avec une prédominance féminine. L'épidémiologie a mis en évidence le rôle carcinogène des expositions solaires intenses, brèves, intermittentes et répétées (Wechsler et al. 2016).

Le SSM se développe de manière ubiquitaire sur le corps avec deux sites plus fréquent, et qui sont fonctions du sexe : le membre inférieur chez la femme et le tronc chez l'homme (Gaudy-Marqueste, Monestier, et Grob 2016).



Figure 16 : Mélanome SSM (Wechsler et al. 2016)

L'évolution du SSM s'effectue en deux étapes. Tout d'abord, une phase plane ou horizontale qui est lente. Ce sont des lésions de grandes tailles (supérieures à 10mm), dont la lésion initiale se caractérise par une tache pigmentée brune, irrégulière, asymétrique, et qui évolue. Cette phase est assez longue entre 2 et 6 ans (Wechsler et al. 2016). Ensuite, la lésion évolue vers une phase invasive avec l'apparition d'un nodule de couleur uniforme, à croissance rapide, se développant n'importe où dans la lésion initiale. Ces lésions ont tendance à s'ulcérer, à saigner ou à suinter.

3.3 Mélanome nodulaire ou Nodular Melanoma NM

Le mélanome nodulaire représente 10 à 20 % des mélanomes (Habif 2012). Il est présent de manière équivalente chez les deux sexes, mais il existe un débat sur l'âge moyen de survenu. Certains estiment l'âge moyen comme le SSM entre 40 et 50 ans, d'autres estiment que le NM s'observerait chez le sujet âgé. Le NM se développe sur toutes les zones du corps. Avant 60 ans, le tronc chez l'homme, et les membres inférieurs chez la femme sont les sites les plus fréquents. Après 60 ans, la tête et le cou sont les zones les plus touchées (Wechsler et al. 2016).



Figure 17 : photos de mélanomes nodulaires (Habif 2012)

Le NM se présente directement sous forme d'un nodule hémisphérique à base large et de taille variable (d'un petit pois jusqu'à plus de 10 mm de diamètre). Comme le SSM, la lésion est asymétrique avec des contours irréguliers. La surface du NM est lisse avec une coloration homogène et uniforme. A la base du nodule, la démarcation est nette avec la peau voisine et sans tache pigmentée.

Son évolution est de durée courte (en moyenne 1 an), et se déroule de manière synchrone verticalement et horizontalement. Ce développement a pour conséquence un risque métastatique important, et laisse peu de temps pour un dépistage précoce.

3.4 Mélanome de Dubreuilh ou Lentigo Malin de Dubreuilh (LM)



Figure 18 : Mélanome de Dubreuilh *in situ* (Wechsler et al. 2016)

Le mélanome de Dubreuilh est un mélanome avec une évolution en deux temps : tout d'abord, une phase *in situ* (intraépidermique) à croissance horizontale très lente (10-15 ans jusqu'à 50 ans) puis une phase invasive peu fréquente (moins de 10 % des cas) (Wechsler et al. 2016).

Ce mélanome apparaît suite à des dommages actiniques sévères, et il est localisé sur des zones photo-exposées comme le visage, le décolleté, les avant-bras. La lésion occasionnée est dite lentigineuse (formant des petites taches pigmentaires d'origine naevique), elle est irrégulière, et plane. Lors du stade non invasif, cette lésion n'est pas palpable (à la différence du SSM), elle l'est à la phase pré-invasive. Au stade évolué, un nodule apparaît sur la tache pigmentée.

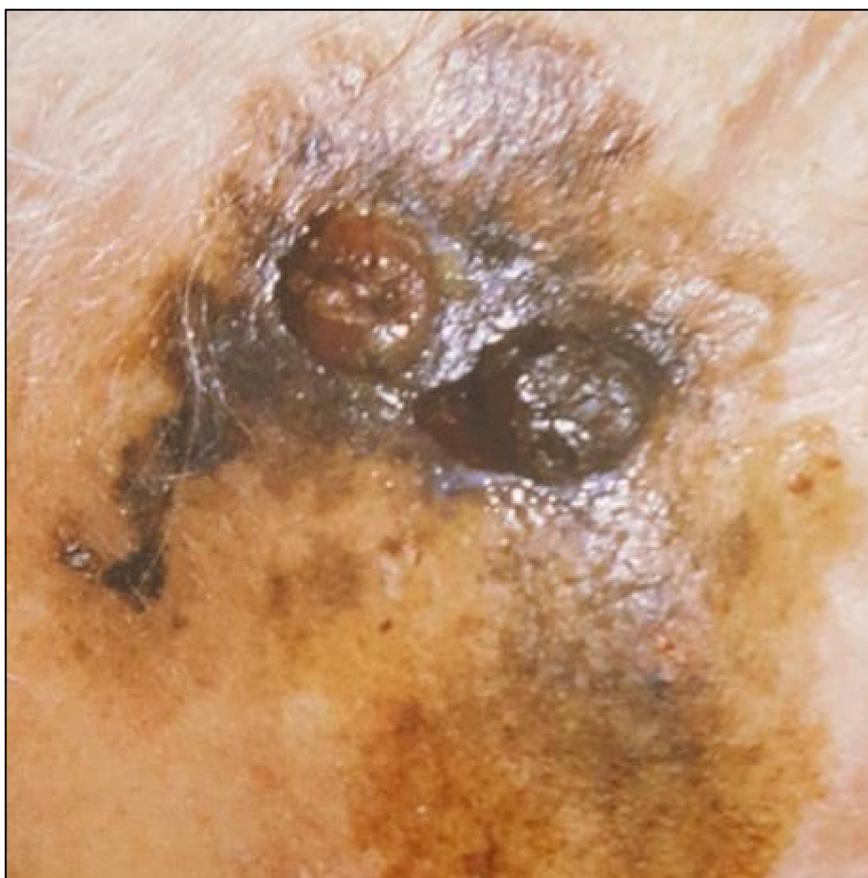


Figure 19 : Mélanome de Dubreuilh avec nodules (Wechsler et al. 2016)

Le LM est le plus rare des mélanomes, mais son incidence est en hausse. On l'estime entre 5 et 10 % des mélanomes (Gaudy-Marqueste, Monestier, et Grob 2016). Il s'agit d'un mélanome de la personne âgée, car on l'observe de 45 ans à plus de 95 ans avec une moyenne d'âge de 70 ans.

3.5 Mélanome acrolentigineux ou Acral Lentiginous Melanoma ALM

Le mélanome acrolentigineux est un mélanome ayant une épidémiologie différente en fonction des types de peau. Chez les sujets de types européens, il représente 2 à 10 % des mélanomes (Gaudy-Marqueste, Monestier, et Grob 2016); alors que chez les sujets de type asiatique ou noir, il s'agit du mélanome le plus fréquent, pouvant aller jusqu'à 60% des mélanomes. Le sexe est également un facteur épidémiologique puisque les femmes seraient plus touchées que les hommes (60% de femmes) (Wechsler et al. 2016). L'ALM peut se rencontrer dans toutes les catégories d'âge, mais on le retrouve plus fréquemment chez le sujet âgé (80% des cas après 55 ans).



Figure 20 : Mélanome acrolentigineux (Wechsler et al. 2016)

L'ALM a une évolution proche de celle du mélanome de Dubreuilh avec une phase in situ intra-épidermique, qui est moins longue (en moyenne 3 ans ou plus comme un SSM), suivie d'une phase invasive avec apparition de nodule et/ou d'ulcération. L'aspect de ce mélanome se présente comme une tâche pigmentée hétérogène, irrégulière, englobant des zones où la couleur de peau est normale. Cette lésion est plane et lisse. La forme évoluée se manifeste par l'apparition de nodules pigmentés ou non (rouge, rose) avec possible ulcération et pouvant se localiser en bordure de la lésion.

On retrouve l'ALM au niveau de la peau acrale : il s'agit de la peau localisée aux niveaux des extrémités (mains, pieds, doigts, orteils). Le lieu d'élection des ALM est la région palmo-plantaire qui représente 80 % des cas contre 20% pour région péri-unguéal (ongle). Au niveau de la zone palmo-plantaire une majorité des cas est situé sur les pieds (Gaudy-Marqueste, Monestier, et Grob 2016).



Figure 21 : Mélanome acrolentigineux (Laboratoire Merck 2017)

3.6 Autres mélanomes

Il existe d'autres formes de mélanomes qui, cependant, sont plus rares comme les mélanomes de l'enfant, les mélanomes oculaires ou encore les mélanomes des muqueuses.

Le mélanome de l'enfant est exceptionnel (2% des mélanomes). Son diagnostic est difficile puisque ce sont en général des formes atypiques qui ne suivent pas la classique règle ABCDE (partie 2, chapitre 1.1.2 Consultations dermatologiques et outils de dépistage). Les mélanomes congénitaux sont exceptionnels, et comme chez les adultes, les mélanomes surviennent en général *de novo*.

Les mélanomes des muqueuses représentent 5 % des mélanomes. Ils sont souvent de diagnostic tardif, donc de mauvais pronostic. Les plus communs sont les mélanomes vulvaires, anorectaux, et des muqueuses buccales et nasales.



Figure 22 : Mélanome de la gencive (Magremanne et Vervaet 2008)

Les mélanomes oculaires se développent au niveau de la choroïde, de l'iris, et du corps ciliaires (cf. Annexe 1). Ils mettent en jeu le pronostic visuel de l'œil atteint, et le pronostic vital du patient, car ce sont des mélanomes à haut risque métastatique.

4 Pronostic du mélanome

Cette problématique sera abordée dans la partie 2, chapitre 1.2.3 "Stadification du mélanome et pronostic".

5 Les facteurs de risque du mélanome cutané

Un facteur de risque désigne un élément pouvant favoriser le développement d'un cancer. La présence d'un ou plusieurs facteurs de risque n'entraîne pas systématiquement l'apparition d'un cancer. Inversement, un cancer peut se développer sans qu'aucun des facteurs de risque connus ne soient présent. C'est le cas pour le mélanome cutané où plusieurs facteurs de risque ont été identifiés. On distingue les facteurs de risque externes (soleil principalement) et internes (propre à l'individu).

5.1 Les facteurs environnementaux : l'exposition solaire

5.1.1 Rappel : Le rayonnement solaire

Le Soleil est l'étoile la plus proche de la Terre situé à environ 150 millions de kilomètres. L'énergie solaire est d'une importance capitale pour la terre, et notamment pour la vie. Elle est produite par les réactions de fusions nucléaires, qui se déroulent au cœur du soleil, puis elle se propage dans le système solaire et dans l'univers sous la forme d'un rayonnement électromagnétique formé de particules appelées photons. L'énergie de ces photons est inversement proportionnelle à la longueur d'onde associée au rayonnement, ainsi plus la longueur d'onde est petite, plus l'énergie de la radiation est importante (Avril et Brondin 2002).

5.1.1.1 Le spectre solaire

Les différentes ondes électromagnétiques issues du soleil sont classées en trois groupes du plus puissant aux moins énergétiques (Figure 23) :

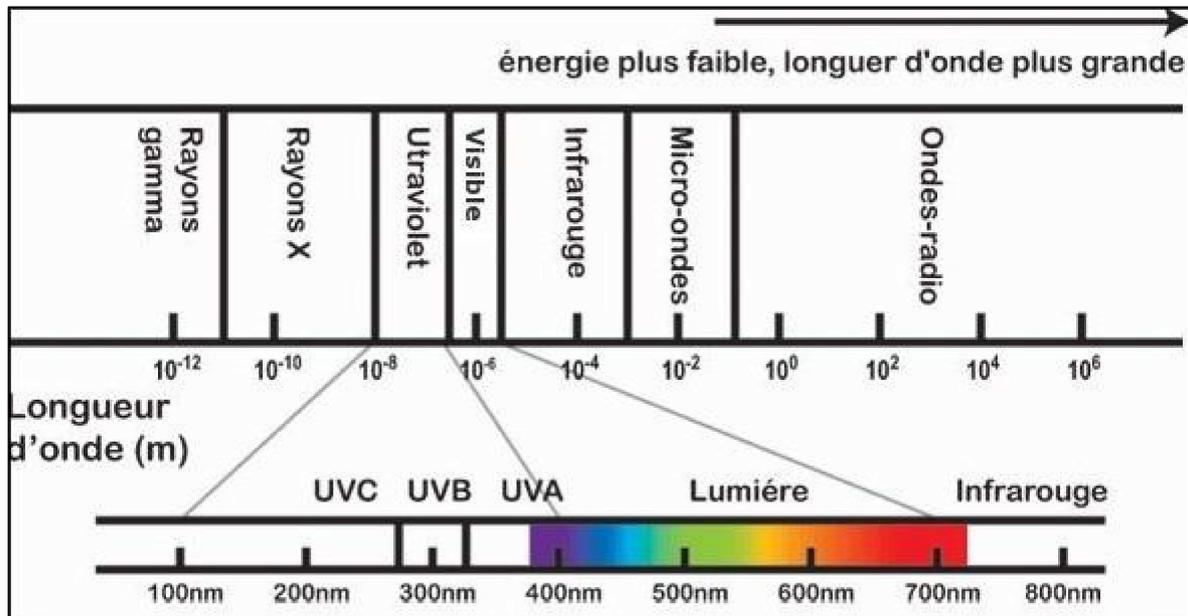


Figure 23 : Le spectre électromagnétique (Gouvernement du CANADA 2011)

- Les radiations ionisantes : on retrouve les rayons cosmiques, les rayons gamma et les rayons X.
- Le rayonnement optique comprend plusieurs sous domaine : les rayonnements ultraviolets (UV), la lumière visible et les infrarouges (IR)
 - Le rayonnement UV n'est pas perçu par le corps humain. Il est divisé en trois zones de longueurs d'onde :
 - les UVC de 200 à 280 nm (arrêtés par le quartz) très agressifs
 - les UVB de 280 à 320 nm (arrêtés par le verre) les principaux responsables des coups de soleil
 - les UVA de 320 à 400nm (traversent le verre) longtemps considérés comme anodins.

- La lumière visible de 400 à 800 nm est perçue par l'œil humain, et elle est décomposée à travers un prisme en couleur allant du violet au rouge.
- Les infrarouges de 800 à 5000 nm produisent la sensation de chaleur.
- Les ondes hertziennes (micro-ondes, ondes radars, télés et radios), de plus de 5000 nm) ne sont pas absorbées par les molécules du corps humains.

Nous nous intéresserons plus particulièrement aux rayonnements ultraviolets.

5.1.1.2 Les différents facteurs influençant le trajet des rayonnements ultraviolets sur la Terre

L'intensité et la qualité des rayonnements ultraviolets arrivant sur terre, et par conséquent sur notre peau, dépendent de leurs trajets dans l'atmosphère et de différents facteurs environnementaux :

- La couche d'ozone : au niveau de la haute atmosphère, l'oxygène moléculaire absorbe les radiations les plus énergétiques conduisant la formation d'ozone, qui forme la couche d'ozone. Grâce à cette protection, nous percevons au sol 55% des IR, 40% de la lumière visible, et 5% des UV. Dans le rayonnement UV, les UVC sont arrêtés totalement par la couche d'ozone, 5% des UVB, et 95% des UVA atteignent la surface de la Terre (Figure 24) (Dubertret 2006).

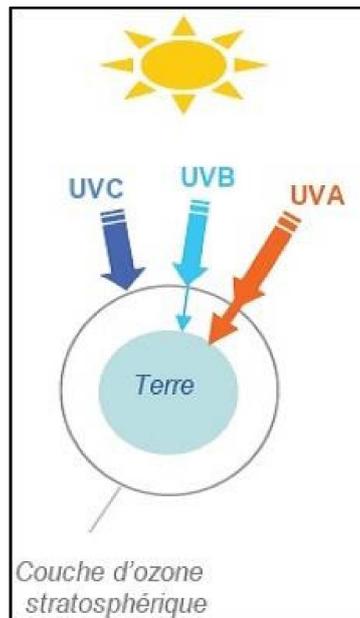


Figure 24 : Emission des rayonnements UV sur la terre (Institut National du Cancer 2011)

- La hauteur du soleil dans le ciel : la quantité d'UV est maximale quand le soleil est à son zénith (midi solaire). On estime que 30% des UV sont délivrées entre 13 et 15 heures (Avril et Brondin 2002).
- La saison : le changement de saison est dû à l'inclinaison de l'axe de rotation de la terre, l'énergie reçue est maximale en été sous notre climat car les rayons du soleil arrivent perpendiculairement au sol.
- La latitude : plus on se rapproche de l'équateur plus les UV sont intenses. Par conséquent, l'absorption atmosphérique est réduite d'où un ensoleillement plus important.
- L'altitude réduit le parcours des radiations. La quantité d'UV perçue augmente de 4% tous les 300 m.

- La nébulosité : les rayonnements UV atteignent leurs intensités maximales lorsque le ciel est limpide. Les UVA, contrairement aux UVB, ne sont pas arrêtés par un temps nuageux (Figure 25). Même avec une couverture nuageuse ou une pollution atmosphérique, l'intensité peut être maximale du fait de la dispersion du rayonnement par les molécules d'eau et les particules fines en suspension dans l'atmosphère.

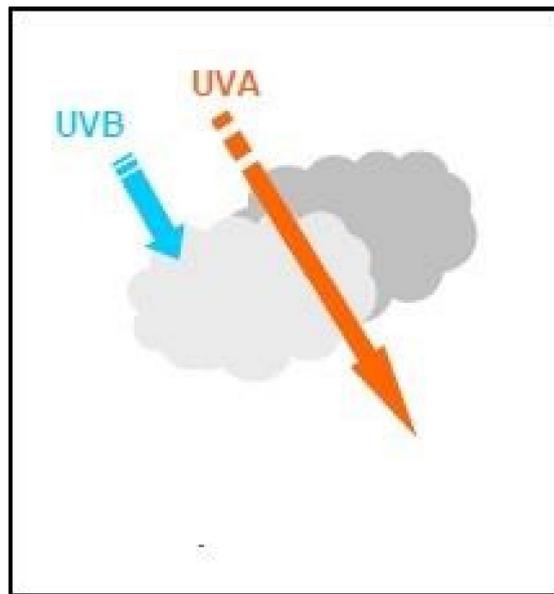


Figure 25 : Influence de la nébulosité sur les rayons UV (Institut National du Cancer 2011)

- La réverbération des sols : le rayonnement UV est plus ou moins réfléchi en fonction de la surface de sol. La neige est la surface la plus réfléchissante allant jusqu'à 80. % de réflexion. L'eau calme laisse passer 90% des UV, dont 40% sont présent à 50 cm de profondeur (Avril et Brondin 2002).
- L'exposition solaire des individus durant les activités extérieures et les loisirs est un facteur de risque déterminant.

5.1.2 Impact des rayonnements ultraviolets sur notre peau

5.1.2.1 Pénétration des UV dans la peau

Une fois que les rayons ultraviolets franchissent l'atmosphère et arrivent au contact de notre peau, ils pénètrent dans celle-ci (Figure 26).

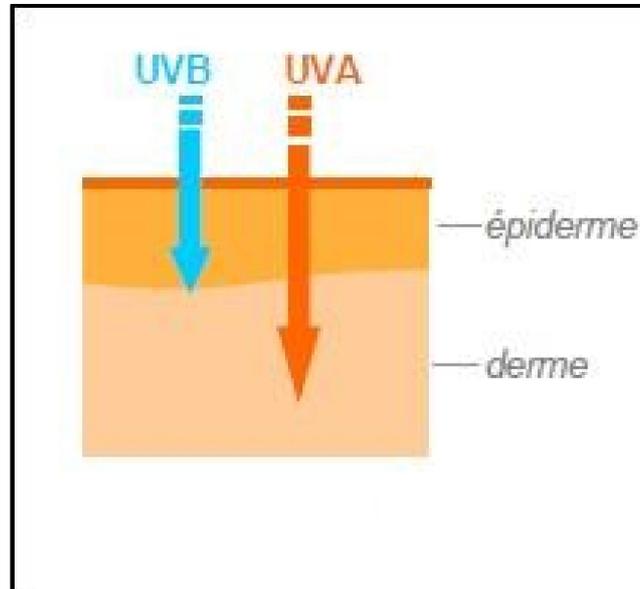


Figure 26 : Pénétration des UV dans la peau (Institut National du Cancer 2011)

Les UVB sont majoritairement réfléchis et arrêtés par la couche cornée (70%). Cependant 20% des UVB atteignent l'épiderme profond (couche épineuse), et 10% le derme superficiel. Les UVA traversent massivement la couche cornée, jusqu'à 30% d'entre eux atteignent le derme profond. Ensuite les différents rayonnements UV sont absorbés par des molécules appelées chromophores, qui entraînent des conséquences moléculaires et cellulaires successives à leur activation.

5.1.2.2 Réactions biologiques photo-induites

Les radiations UV sont responsables d'effets cellulaires délétères en créant de nombreux dommages de manière directe et indirecte. Les photons solaires, en fonction de leur longueur d'onde (spectre UV) sont absorbés par certaines molécules dénommées chromophores. Le chromophore une fois activé peut établir des liaisons avec des macromolécules environnantes, et transmettre l'énergie absorbée à des molécules voisines avec la création d'espèces réactives à l'oxygène (ERO).

Les UVB et UVA interagissent fortement avec l'ADN (acide désoxyribonucléique). Ils induisent des altérations et des cassures de sa structure qui sont responsables de modifications de l'expression du matériel génétique avec un risque de mutation. Ils agissent en provoquant la formation de dimères de pyrimidines qui ont comme conséquences de faire apparaître des mutations génétiques en modifiant les bases de thymine en cytosine. On estime que la formation des dommages à l'ADN par les UVB est 1000 à 10000 fois supérieure que celle produite par les UVA (Dubertret 2006). Les espèces réactives à l'oxygène (ERO) ou radicaux libres altèrent de manière indirecte l'ADN en formant des dimères cyclobutaniques de pyrimidines, qui sont aussi à l'origine de mutations. Les UVA sont impliqués majoritairement dans la synthèse des ERO. Les systèmes de réparation des dommages de l'ADN induits par les UVA apparaissent moins efficaces, les UVA ont également un rôle dans la cancérogénèse des tumeurs cutanées.

Les UV interfèrent également avec les acides aminés constituant les protéines. Sous l'action des UV, certains acides aminés comme le tryptophane forment des radicaux libres, capables d'induire une dénaturation de la protéine, et par conséquent une perturbation de son activité biologique.

Les membranes cellulaires sont aussi impactées par les UV car elles contiennent de nombreuses protéines, et des lipides dont la lipoperoxydation par les UV entraîne une inactivation des récepteurs transmembranaires, et la libération de médiateurs inflammatoires.

5.1.2.3 Photoprotection naturelle cutanée

Face à l'agression des rayonnements solaires, le revêtement cutané dispose de nombreux mécanismes de défense et d'adaptation, qui lui permettent de réfléchir ou d'absorber les photons solaires.

5.1.2.3.1 La barrière cornée

La couche cornée constitue la première ligne de défense. La kératine est l'élément le plus important car elle va réfléchir les rayons UV, et en absorber une partie. Les lipides du sébum et l'acide urocanique de la sueur contribuent à cette tâche à faible mesure. De plus, après des expositions solaires répétées, les kératinocytes se multiplient induisant une hyperkératinisation, et augmentant l'efficacité photoprotectrice de la peau.

5.1.2.3.2 La barrière mélanique

L'efficacité photoprotectrice des mélanines est fonction de nombreux paramètres tels que le nombre de mélanosomes matures dans l'épiderme, leur nature, leur taille, et leur dispersion dans les différentes couches épidermiques. La barrière mélanique permet d'absorber 90 % des UV qui ont franchi la couche cornée. De plus, elle participe à l'absorption des radicaux libres photo-induits.

Le rôle photoprotecteur est aussi lié à la composition des mélanines dans les mélanosomes. Les phéomélanines sont peu protectrices, et même considérées comme dangereuses (à cause de leur haut potentiel de génération d'ERO) contrairement aux eumélanines. Ainsi les phéomélanines sont responsables de l'extrême sensibilité des peaux rousses aux UV. La variabilité de la composition des mélanines dans les différentes peaux est contrôlée génétiquement, et conditionne la pigmentation cutanée. La pigmentation cutanée constitutive (couleur naturelle de la peau) est le système "de base". La pigmentation cutanée acquise (bronzage) procure une photoprotection facultative due à une augmentation de la synthèse des mélanines, améliorant la protection contre les UVB mais inefficace contre les UVA.

5.1.2.3.3 La protection anti-radicalaire

Les mécanismes de protection contre les agressions radicalaires ou stress oxydant sont d'une part des mécanismes constitutifs, présents de façon plus ou moins efficace selon les individus, avant l'irradiation, et d'autre part des mécanismes induits après irradiation, qui augmentent les capacités de défense contre une future agression. Comme vu précédemment, les radicaux libres sont induits principalement par les UVA, mais également par les UVB. Il existe trois types de défense contre le stress oxydant:

- Les enzymes anti-oxydantes (superoxydes dismutases, glutathionperoxydase, ...). Par exemple, les superoxydes dismutases dismutent l'anion superoxyde en eau et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier est éliminé par la glutathionperoxydase (Dubertret 2006).
- Les piègeurs de radicaux libres : acide ascorbique (vitamine C), le tocophérol (vitamine E), les caroténoïdes (B-carotène), le glutathion, l'acide urique et les acides aminés soufrés.
- La séquestration des ions métalliques : le fer et les ions métalliques jouent un rôle prépondérant dans la propagation du stress oxydant. Ces ions sont stockés par la ferritine pour le fer et les métallothionines pour le cuivre, zinc et autres ions.

5.1.2.3.4 Les systèmes de réparation de l'ADN

Lors d'une altération de l'ADN par les UV, des systèmes de réparation s'activent ou la cellule meurt par apoptose. Ces systèmes de réparation sont fiables mais pas parfaits, des erreurs de réparation peuvent conduire à des mutations. Si cette mutation est placée sur un gène important, elle peut altérer l'expression de celui-ci et inactiver son produit (exemple : un gène suppresseur de tumeur). Il s'agit de la première étape de la photocarcinogénèse.

5.1.3 Les méfaits du soleil : effets immédiats et à long terme

S'exposer au soleil ne se restreint pas au fait de bronzer sur une plage pendant les vacances, mais concerne toutes les circonstances où la peau est exposée au soleil quel que soit l'activité, le lieu ou la météo (nuage, vent, ...).

Notre peau possède une mémoire solaire et en fonction de la fréquence d'exposition, elle est soumise à de nombreux effets.

5.1.3.1 Effets immédiats

5.1.3.1.1 Le Coup de chaleur

Le coup de chaleur ou insolation survient en dehors de tout effort, lors de vagues de chaleur estivale ou dans des ambiances anormalement chaudes (véhicule fermé en plein soleil). Il se caractérise par une fièvre modérée ou forte (supérieure à 40°C) pouvant être accompagnée par des signes neurologiques (perte de connaissance), des signes cutanées (érythèmes), et parfois par des nausées et vomissements. Il touche généralement les âges extrêmes de la vie (jeunes enfants et seniors) car ces deux populations sont soumises à des déshydratations plus rapides.

5.1.3.1.2 Hyperplasie épidermique

Les kératinocytes de la couche basale se divisent activement dans les 3 jours après une irradiation solaire instaurant une certaine photoprotection car la peau est alors plus épaisse. La desquamation permet un retour progressif vers la normal en 5 semaines, en l'absence de nouvelles irradiations (Mélissopoulos et Levacher 2001).

5.1.3.1.3 La pigmentation immédiate

La pigmentation immédiate s'effectue quelques minutes après l'exposition solaire, et ne dure que quelques heures. Elle ne protège pas des coups de soleil. Il s'agit d'une photo-oxydation rapide, par les UVA, des précurseurs de la mélanine présents dans les mélanocytes.

5.1.3.2 Effets à court et moyen terme

5.1.3.2.1 La pigmentation retardée ou bronzage



Figure 27 : La pigmentation retardée ou bronzage (Beauty 2015)

La pigmentation retardée est le fait que la peau va prendre une couleur plus sombre sous l'action des UV (fonction des phototypes). Elle est due à la production de mélanine par les mélanocytes suite à des expositions répétées au soleil, ainsi, tous les stades de la mélanogenèse sont alors stimulés : activation des mélanocytes dormants, activation de la tyrosinase, augmentation des dendrites des mélanocytes, et transfert des mélanosomes. Elle est la conséquence de nombreuses altérations cellulaires de l'ADN. Le bronzage apparaît quelques jours après l'exposition, et régresse après trois semaines s'il n'y a pas de nouvelles expositions (Avril et Brondin 2002).

5.1.3.2.2 L'érythème actinique ou coup de soleil

Le coup de soleil n'est pas uniquement désagréable sur le moment, il représente un réel danger pour l'avenir. Une exposition sans protection adaptée et la dose solaire reçue entraînent l'apparition d'un érythème actinique.

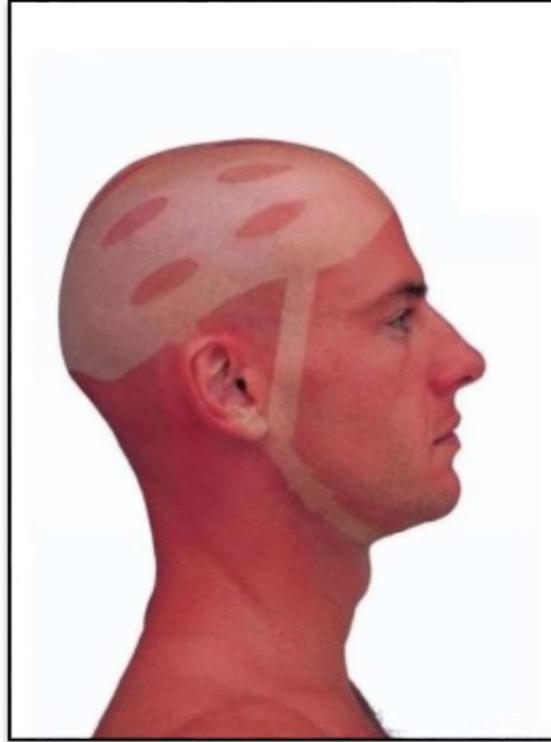


Figure 28 : Erythème actinique chez un cycliste (Gentside 2016)

Il s'agit d'une brûlure de premier de degré qui apparaît quelques heures après l'exposition. A ce stade, on observe un érythème pouvant être douloureux, et accompagné de démangeaisons. La guérison est d'environ une semaine. Si la lésion comporte des phlyctènes, c'est une brûlure de deuxième degré, donc plus grave, qui guérit en deux à quatre semaines en fonction de la gravité (Bontemps 2012).

L'érythème actinique s'accompagne, après 24h, de lésions tissulaires dans l'épiderme aboutissant à la formation de « sunburns cells » ou cellules dyskératosiques qui vont disparaître par apoptose, entraînant une desquamation anormale de la peau (Avril et Brondin 2002).

5.1.3.2.3 Les photodermatoses

Ce sont des maladies cutanées où la peau réagit de façon anormale face aux rayons solaires. Elles sont dues, soit à une déficience d'un moyen de photoprotection naturelle de la peau rendant le sujet anormalement sensible, soit à la présence dans la peau de chromophores anormaux qui multiplient les réactions photochimiques avec des conséquences biologiques cutanées. Par exemple l'albinisme (absence totale ou partielle de synthèse de la mélanine) ou le vitiligo (anomalie de distribution de la mélanine). Il y a aussi des photodermatoses aggravées par le soleil : c'est le cas du lupus érythémateux qui est une maladie auto-immune caractérisée par un désordre inflammatoire chronique.



Figure 29 : Personne atteinte de vitiligo (Science-et-vie 2013)

5.1.3.2.4 Les lucites idiopathiques

C'est un ensemble de maladies dans lesquelles on observe une sensibilité excessive à la lumière du soleil par un mécanisme immunologique. La lucite se présente au début comme un eczéma sur les zones exposées au soleil avec une limite nette avec le vêtement.

5.1.3.3 Effets à long terme

5.1.3.3.1 Le vieillissement cutané

Le vieillissement cutané fait partie du processus général de vieillissement de l'organisme, il est déterminé par des facteurs génétiques et environnementaux, et il est la conséquence inévitable de la sénescence. Il résulte de la combinaison du vieillissement intrinsèque (lié à l'âge), et du vieillissement extrinsèque (lié aux facteurs comportementaux : hygiène de vie, ou facteurs environnementaux : exposition solaire). On sait aujourd'hui que le soleil n'est pas un simple accélérateur du vieillissement cutané, il fait vieillir la peau différemment du vieillissement intrinsèque. Comme vu précédemment, les UVA pénètrent plus profondément dans le derme que les UVB endommageant à la fois les cellules de l'épiderme et du derme.

Au niveau de l'épiderme, le photovieillissement est peu dissociable du vieillissement chronologique avec un amincissement de l'épiderme, une diminution des assises cellulaires, une modification de la couche cornée, un aplatissement de la jonction dermo-épidermique et une perte de relief (Avril et Brondin 2002).

Les altérations les plus importantes du photovieillissement sont situées dans le derme avec des modifications très importantes de la matrice extracellulaire, et de son organisation. On observe, contrairement au vieillissement chronologique, le maintien d'une population importante de fibroblastes. Ceux-ci vont alors fabriquer des fibres élastiques de mauvaise qualité : l'élastine est épaissie en formant des amas ; les fibres de collagène sont distribuées anormalement, se fragmentent, s'épaississent et se raréfient. De plus, le photovieillissement augmente les populations de cellules qui sont normalement présentes dans les phénomènes inflammatoires (mastocytes) induisant une inflammation chronique de la peau (Dubertret 2006).

5.1.3.3.2 Les risques oculaires

Bien souvent oubliés, nos yeux sont également très sensibles aux rayonnements du soleil. Les rayons UV peuvent déclencher en quelques heures au niveau de la cornée une inflammation (kératite) et une cécité passagère (ophtalmie des neiges).

Lors d'expositions répétées, les UV provoquent des kératites chroniques, et des ptérygions, épaissements vascularisés de la conjonctive pouvant s'étendre sur la cornée depuis l'angle interne de l'œil.

A long terme, les UV peuvent être responsables d'une accélération du vieillissement du cristallin (cataracte) induisant une opacification progressive et sournoise. La presbytie apparaît plus précocement dans les zones très exposées aux rayons lumineux. La rétine peut être altérée par la lumière visible, et causer une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Même s'il est très rare, il ne faut pas omettre le développement au niveau de l'œil de certains mélanomes à haut pouvoir métastatique (Avril et Brondin 2002).

5.1.3.3.3 La photocarcinogenèse

Cf. chapitre 2.5.

5.1.4 Les bienfaits du soleil

Les rayons du soleil qui arrivent à la surface de la terre n'ont pas que des effets néfastes, ils sont aussi essentiels à la survie de toutes les espèces vivantes.

5.1.4.1 La synthèse de vitamine D

Les rayons ultraviolets du soleil, et plus particulièrement les UVB, jouent un rôle important dans la synthèse de la vitamine D (Figure 30). Lorsque la peau reçoit les UVB, le précurseur de la vitamine D (provitamine D cutanée) est transformé en pré-vitamine D3 qui sera secondairement isomérisée en vitamine D3 ou cholécalférol. Celle-ci est ensuite métabolisée par le foie, le rein et les autres tissus cibles pour aboutir à sa forme active.

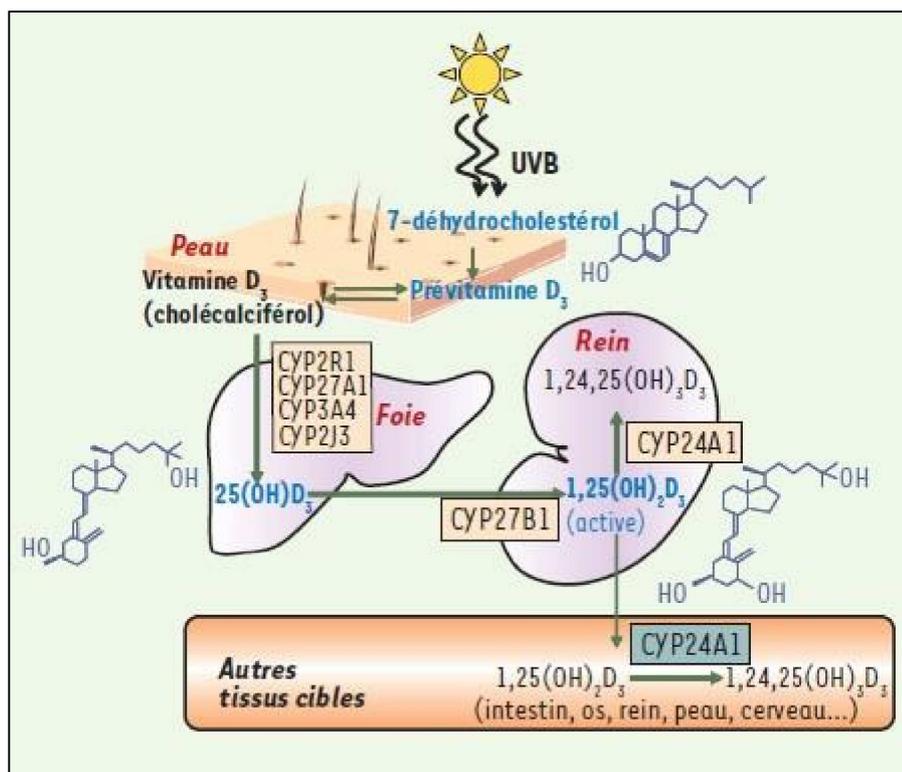


Figure 30 : Schéma du métabolisme de la vitamine D3 (Tissandié et al. 2006)

La vitamine D, une fois active, est essentielle au maintien de l'homéostasie phosphocalcique de l'organisme, donc elle prévient certaines maladies comme le rachitisme ou l'ostéoporose. Cette vitamine a également d'autres fonctions comme dans l'immunité, la différenciation et la prolifération cellulaire. Une exposition solaire d'environ 15 minutes par jour suffit à fabriquer suffisamment de vitamine D. Chez les personnes ne s'exposant pas au soleil (nourrissons et personnes âgées) une supplémentation en vitamine D doit être faite systématiquement (Tissandié et al. 2006).

5.1.4.2 Le soleil antidépresseur

La diminution de la luminosité en automne ou en hiver peut conduire à une modification de l'humeur et à des dépressions saisonnières chez certains individus. Ces phénomènes commencent en Septembre et en Octobre, augmente en hiver et s'améliore au printemps avec le retour du soleil. Les personnes concernées ressentent une asthénie, une perte d'intérêt, un besoin de sommeil. Le soleil peut se montrer un excellent traitement dans la dépression saisonnière.

A ce niveau, ce ne sont pas les UV mais la lumière visible qui apporte ce bénéfice. Les mécanismes d'apparition ne sont pas connus, mais ce pourrait être lié à la perturbation de l'organisation circadienne et à la diminution de la vigilance. Chez les patients déprimés, le pic nocturne de mélatonine est diminué entraînant une perturbation de l'organisation circadienne. La lumière visible est captée par la rétine qui la transmet aux noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus, qui activent la vigilance et inhibent la sécrétion de mélatonine. Une diminution de la luminosité, diminuerait la vigilance, et augmenterait la sécrétion de mélatonine (Avril et Brondin 2002), (Lok et al. 2018), (Touitou 2008).

5.1.4.3 Amélioration de certaines affections cutanées

L'exposition au soleil ou aux UV peut être recommandée ou plutôt prescrite par les médecins pour traiter certaines pathologies cutanées comme le psoriasis. Certaines méthodes comme la Puvathérapie, association de psoralène et d'UVA ont un effet antipsoriasique en inhibant la synthèse d'ADN des kératinocytes, diminuant la prolifération cellulaire.

5.1.5 Conclusion

Le lien entre l'exposition solaire et le mélanome est très complexe. Comme nous venons de le voir, l'exposition solaire a de nombreux effets sur la peau, et l'organisme tente de se protéger. Une méta-analyse des études cas-témoins de la littérature (Gandini, Sera, Cattaruzza, Pasquini, Picconi, et al. 2005) montre que l'exposition solaire dans sa globalité est un facteur de risque significatif, bien que faible car une personne exposée a 1,34 fois plus de chance de développer un mélanome qu'une personne non exposée (Risque Relatif (=RR) : 1.34 [IC 95% : 1.02-1.77]). Néanmoins, les études publiées après 1990 ont démontré une augmentation du risque relatif à 1,75 (RR : 1.75 [IC 95% : 1.31-2.35]) car, avant cette date, le public reconnaissait moins les dangers de l'exposition solaire d'où l'existence d'un biais de rappel lors des études. Cette exposition solaire globale comprend l'exposition solaire intermittente (représentant des activités de loisirs : bronzage, vacances ensoleillées, sports nautiques, etc ...), les antécédents de coups de soleil et l'exposition chronique (représentant l'exposition professionnelle).

Les antécédents de coup de soleil et l'exposition intermittente sont tous les deux facteurs de risque car le RR de l'exposition intermittente est 1,61 (RR : 1.61 [IC 95% : 1.31-1.99]), et celui des antécédents de coup de soleil de 2,03 (RR : 2.03 [IC 95% : 1.73-2.37]). Quant à l'exposition solaire chronique, elle apparaît plutôt protectrice (RR : 0,95 [IC 95% : 0.87-1.04]) mais les auteurs insistent sur le fait qu'il est peu probable que cette exposition chronique soit protectrice car le RR n'est pas significativement différent de 1 et que la personne exposée au travail présente probablement plus de risque qu'une personne n'ayant aucune exposition solaire.

5.2 Autres facteurs de risque environnementaux et facteurs socio-économiques

Diverses publications ont mis en évidence d'autres facteurs de risque environnementaux potentiels, mais aussi des facteurs de risque socio-économiques.

Selon des études effectuées aux Etats-Unis (Jiang, Rambhatla, et Eide 2015), il existe une relation entre le statut socio-économique (SEE) et le mélanome. Ils se sont rendu compte que les populations avec un SEE élevé avaient un risque plus important de développer un mélanome cutané, et recevaient un diagnostic à un stade plus avancé que les populations avec SEE faible. Les populations avec un SEE faible ont une incidence plus faible, mais une mortalité supérieure, du fait du diagnostic plus tardif du mélanome cutané. En dehors du SEE, le mariage semble être protecteur car il est associé à un diagnostic plus précoce que les personnes non mariées, célibataires, ou veuves (Jiang, Rambhatla, et Eide 2015). Les résultats liés au SEE semblent difficilement représentable en France car le système de soins est mutualisé, et les populations les plus défavorisées possèdent un accès gratuit aux soins de santé.

D'après diverses publications, il existe un lien entre l'exposition aux pesticides et l'incidence du mélanome cutané. Dans une étude cas-témoins au Brésil (Segatto et al. 2015), les particuliers et les professionnels exposés aux pesticides ont un risque plus important de développer un mélanome cutané que la population non exposée. En ce qui concerne l'étude de cohorte française AGRICAN, qui vise à caractériser le risque de cancer en milieu professionnel agricole, les résultats ont montré une augmentation significative du risque chez les agricultrices, notamment chez les utilisatrices de pesticides sur grande culture. Cette augmentation n'a pas été retrouvée chez les agriculteurs (Lemarchand et al. 2017).

Les données de la littérature ne sont pas cohérentes à ce sujet. Dans leur revue générale, Fortes et de Vries (2008) relèvent une association entre pesticides et mélanome cutané à la fois chez les hommes et les femmes dans 9 études sur 10. Un effet synergique entre l'exposition professionnelle aux pesticides et l'exposition au soleil a été suggéré par certains auteurs.

Des articles ont mis en évidence un lien entre le mélanome cutané et certaines professions comme les pilotes d'avion, les personnels de bord, les travailleurs de certaines industries (pétrole, automobile) (Fortes et de Vries 2008). Dans le cas des pilotes d'avion et du personnel de bord, il existe un lien entre le métier et l'incidence de mélanome cutané mettant en cause l'exposition au rayonnement cosmique. Ce risque augmenterait avec l'accumulation des heures de vol (Gudmundsdottir, Hrafnkelsson, et Rafnsson 2017). Un autre article (MacKie, Hauschild, et Eggermont 2009), arrive au même constat sauf que les auteurs suggèrent que les pilotes ont d'avantage la possibilité de s'exposer au soleil pendant les loisirs, les pauses réglementaires entre les vols dans les régions du monde avec de fort indice UV. Dans les secteurs de la pétrochimie et de l'automobile, l'exposition au pétrole, à ses sous-produits, aux huiles minérales, au diesel augmenterait l'incidence du mélanome cutané. Après leur pénétration cutanée, certains dérivés d'hydrocarbures inhiberaient de manière compétitive l'enzyme tyrosinase responsable de la synthèse des mélanines, et généreraient des radicaux superoxydes provoquant des clivages de l'ADN (Fortes et de Vries 2008). D'autres substances ont un lien avec une augmentation de l'incidence du mélanome cutané comme le chlorure de polyvinyle (PVC) utilisé dans l'industrie du plastique, le trichloréthylène utilisé dans les laboratoires biomédicaux et les industries du vêtement et de la chimie, ou encore les biphényles polychlorés (PCB) dans les secteurs de l'électrique et de l'électronique (Fortes et de Vries 2008).

5.3 Les facteurs constitutifs

5.3.1 Les antécédents familiaux

On parle de mélanome familial ou héréditaire lorsqu'au moins deux cas de mélanomes se déclarent sur trois générations de cette famille. On estime à 10 % la fréquence des formes familiales de mélanomes (Gaudy-Marqueste, Monestier, et Grob 2016). La présence d'antécédents familiaux augmente le risque de développer un mélanome de 1,74 (RR : 1.74 [IC 95% : 1.41-2.14]) par rapport à un individu sans antécédents (Gandini, Sera, Cattaruzza, Pasquini, Zanetti, et al. 2005). Actuellement, deux gènes de prédisposition à risque élevé (*CDKN2A* et *CDK4*) ont été identifiés. Ces deux gènes sont impliqués dans la régulation du cycle cellulaire. On retrouve des mutations de *CDKN2A* chez 40 % des individus atteints de mélanome familiaux alors que des mutations de *CDK4* sont très rares (quelques cas recensés dans le monde) (Gaudy-Marqueste, Monestier, et Grob 2016).

Plus récemment, des mutations d'un troisième gène, *BAP1*, ont été associées à une prédisposition du mélanome cutané. La fonction probable de sa protéine est de faire partie d'un complexe modifiant l'expression des gènes qui bloquerait la prolifération tumorale (Institut national de la santé et de la recherche médicale 2013). Le gène *BAP1* serait un gène suppresseur de tumeur. Ce gène est retrouvé dans de nombreux cancers comme des mésothéliomes ou des cancers du rein (Avril et al. 2015).

D'autres gènes de susceptibilité intermédiaire ont été découverts. Ces gènes confèrent un risque plus élevé de mélanome. L'élévation du risque individuel n'est pas assez importante pour qu'il y ait agrégation de cas dans une même famille. Néanmoins, ces gènes peuvent interférer entre eux, avec d'autres facteurs de risque, ou encore interférer avec les gènes majeurs responsables des cas familiaux, et par conséquent, augmenter significativement le risque individuel de développer un mélanome.

Le gène *MC1R* code pour le récepteur de la MSH ou mélanocortine impliqué dans la synthèse des mélanines. La MSH est le premier maillon de la voie de transduction de l'AMPc (adénosine monophosphate cyclique). Une mutation de ce gène peut diminuer la synthèse des différentes mélanines nécessaire à la photoprotection, et par conséquent le sujet est moins protégé vis-à-vis des agressions des UV au niveau cellulaire. Ce gène contrôle également la différenciation, la morphologie, la prolifération, et la survie des différentes cellules de la lignée mélanocytaire. D'après une étude, le risque de développer un mélanome est multiplié par 1,89 (RR : 1.89 ; [IC 95% : 1.56-2.15]) chez les patients porteurs de cette mutation versus une population témoin (Gaudy-Marqueste, Monestier, et Grob 2016), (Chatzinasiou et al. 2011). Cette mutation peut augmenter la pénétrance des mutations de *CDKN2A* (Avril et al. 2015).

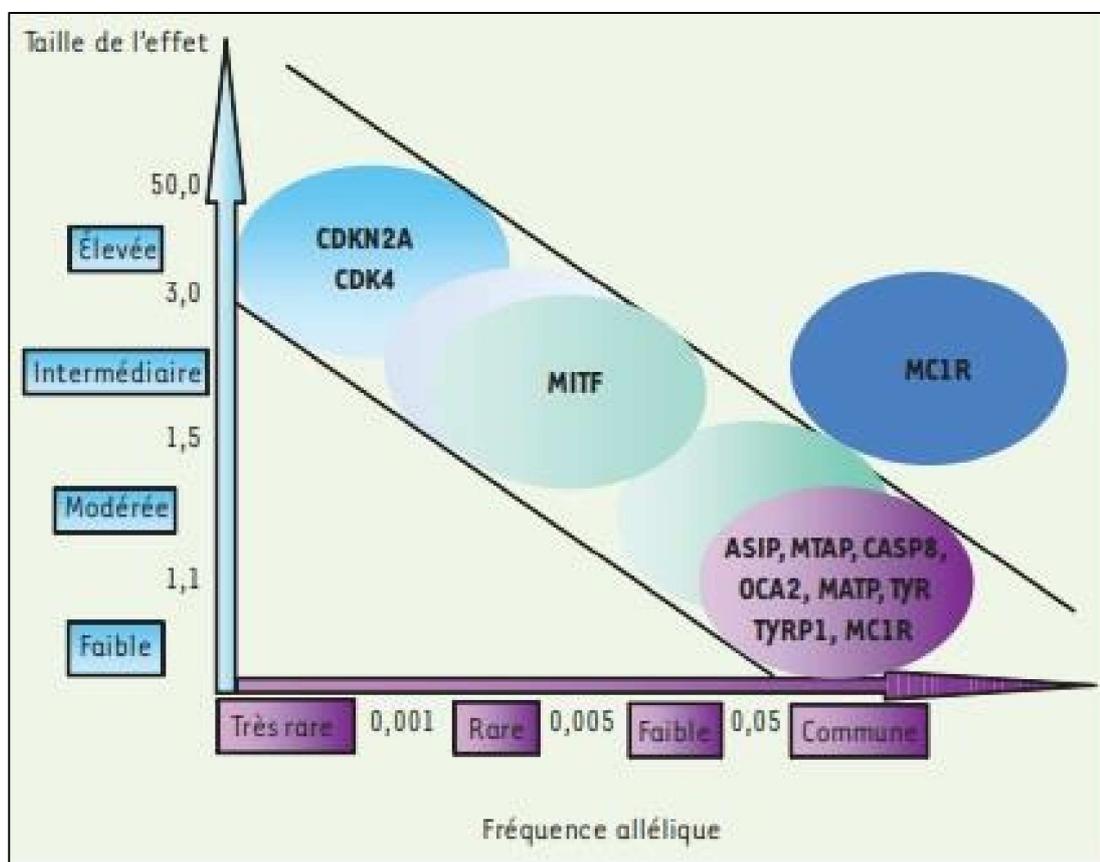


Figure 31 : Les variants génétiques dans le mélanome. Fréquence allélique et importance de l'effet génétique adapté de Finding the missing heritability of complex diseases. Nature 2009 ; 461 : 747-53 (Bertolotto, Lesueur, et Bressac de Paillerets 2012)

Un variant du gène *MITF* est aussi associé au risque de développer un mélanome cutané (Avril et al. 2015). La protéine MITF codée par ce gène fait partie de la voie de transduction du signal de l'AMPC. Ce gène joue un rôle clé dans l'homéostasie mélanocytaire, et il est impliqué dans la régulation de la transcription de gènes impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire, de la prolifération, et de la migration cellulaire. Cette mutation augmenterait de 5 fois le risque de développer un mélanome chez les sujets avec une histoire familiale de mélanome (Bertolotto, Lesueur, et Bressac de Paillerets 2012).

La connaissance de ces divers gènes de susceptibilité va permettre d'émettre des recommandations de surveillance pour les sujets porteurs de ces mutations.

5.3.2 Les antécédents personnels

Les personnes ayant déjà présenté un mélanome comportent un risque supérieur de 5 à 8 % d'en déclarer un deuxième. La présence ou les antécédents d'autres lésions cancéreuses cutanées, tels que les kératoses actiniques, les carcinomes spinocellulaires et basocellulaires, augmentent le risque de 4 fois de développer un mélanome (RR : 4.28 [IC 95% : 2.80-6.55]) (Gandini, Sera, Cattaruzza, Pasquini, Picconi, et al. 2005). La présence de dommages actiniques (lentigos solaires, élastose) induit également un risque deux fois plus élevé (RR : 2.02 [IC 95% : 1.24-3.29]).

5.3.3 Le phototype

Dès la naissance, chaque individu dispose d'une capacité personnelle d'adaptation au soleil : il s'agit de notre patrimoine soleil ou du capital solaire. Cette inégalité des moyens de défenses vis-à-vis de l'exposition solaire peut être appréhendée par la notion de phototype. Le phototype permet d'apprécier la sensibilité d'un individu au soleil.

Ce classement tient compte de la sensibilité aux coups de soleil, de la présence d'éphélides et de l'aptitude au bronzage. Il existe entre 6 et 8 phototypes (Avril et Brondin 2002) selon les sources allant d'une peau très blanche laiteuse (phototype I) à la peau noire (phototype VI) (Figure 32).

Phototype	Photosensibilité constitutionnelle				Photoprotection acquise	
	Cheveux	Carnation	Ephélides	Coup de soleil 1 ^{ère} exposition	Bronzage	Coup de soleil après 3 semaines d'exposition
0	blancs	albinos	0	constant +++	0	constant +++
I	roux	laiteuse	+++	constant ++	0	constant ++
II	blonds	claire	++	constant +	hâlé	fréquent
III	blonds à châtains	claire à mate	+ à 0	fréquent	clair à moyen	fréquent à rare
IV	bruns	mate	0	rare	foncé	exceptionnel
V (méditerranéen)	bruns	brune	0	exceptionnel	très foncé	absent
VI (peau noire)	noirs	noire	0	absent	noir	absent

Figure 32 : Les différents phototypes (Avril et Brondin 2002)

Certaines sources incluent le phototype 0 pour les peaux albinos et divisent le phototype III en deux sous catégories IIIA et IIIB permettant de séparer les blonds et les châtains. Plus le phototype est bas, moins l'adaptation aux rayonnements solaires est importante, et plus rapidement vont survenir les coups de soleil. Les individus de phototypes les plus clairs I et II (peau claire ne bronzant pas, cheveux blonds ou roux, éphélides) sont donc plus exposés au risque de mélanome que les individus de phototype IV, V et VI. Selon la méta-analyse de Gandini (Gandini, Sera, Cattaruzza, Pasquini, Zanetti, et al. 2005), le risque de développer un mélanome est 2.09 plus élevé (RR : 2.09 [IC 95% : 1.67-2.58]) entre un individu de phototype I et un individu de phototype IV, de 1.84 fois (RR : 1.84 [IC 95% : 1.43-2.36]) entre un individu de phototype II et un individu de phototype IV et 1.77 fois (RR : 1.77 [IC 95% : 1.23-2.56]) entre un individu de phototype III et un individu de phototype IV.

Ce risque est majoré par la survenue de coups de soleil pendant l'enfance. La couleur des yeux est aussi un risque de développement de mélanomes car les individus ayant les yeux bleus ont 1.47 fois plus de risque (RR : 1.47 [IC 95% : 1.28-1.69]) que ceux ayant des yeux foncés (Gandini, Sera, Cattaruzza, Pasquini, Zanetti, et al. 2005). De plus, la couleur des cheveux augmente ce risque. Une personne rousse aura 3.64 fois plus de risque qu'une personne brune (RR : 3.64 [IC 95% : 2.56-5.37]).

La connaissance du phototype est un élément essentiel pour permettre de mettre en place les mesures de photoprotection. Par contre, le fait de posséder un phototype élevé ne doit pas limiter les mesures de photoprotection car ces phototypes restent, tout de même, sensibles aux effets nocifs des UV.

5.3.4 Les naevus

Les naevus ou naevus mélanocytaires ou plus communément grains de beauté sont des tumeurs cutanées bénignes composées de cellules naeviques dérivées de mélanocytes (Figure 33). Ils sont aussi courants chez les hommes que chez les femmes.



Figure 33 : Photos de naevus communs (Réseau Mélanome Ouest 2017b)

Ces cellules dérivées comportent déjà quelques mutations ; les mutations BRAF V600E sont souvent retrouvées (Shain et Bastian 2016). Le nombre maximum de naevus chez les individus est acquis à l'âge de 30 ans.

L'incidence maximale d'apparition est acquise pendant l'adolescence. Les naevus présents à la naissance ou apparaissant avant l'âge de deux ans sont définis comme naevus congénitaux. Ces naevus peuvent être considérés comme géants si leur diamètre est supérieur à 10 cm. Ils possèdent un risque élevé de transformation en mélanome. L'exposition solaire est un stimulus pour la croissance des naevus, et la plupart de ceux-ci apparaissent sur la peau exposée au soleil (Shain et Bastian 2016). Le nombre moyen de naevus chez l'adulte est compris entre 12 et 20 (Habif 2012). Un plus grand nombre peut constituer un caractère familial. La méta-analyse de Gandini (Gandini, Sera, Cattaruzza, Pasquini, Abeni, et al. 2005), indique que les individus ayant plus de 100 naevus communs ont 7 fois plus de risques de développer un mélanome que des individus ayant moins de 15 naevus (RR : 6.89 ; [IC 95% : 4,63 - 10,25]). Un individu ayant entre 50 et 80 naevus a, quant à lui, 3 fois plus de risques (RR : 3.26 ; [IC 95% : 3,44 - 6,53]).

Les naevus apparaissent d'abord en tant que papules plates, rondes et uniformément colorés avec des bords bien définis. Lors de leur phase de croissance, ils s'étendent latéralement tout en restant symétriques. Leur diamètre est, en général, inférieur à 6 mm. Ils peuvent également être légèrement plus foncés et en relief à leur centre. Ils ont un aspect, et une taille stable durant de nombreuses années qui pourront disparaître plus tard dans la vie. Il existe différents types de naevus classés selon leur localisation et la disposition des cellules naeviques au sein de la peau. On peut distinguer les naevus jonctionnels, composés, intradermiques, spilus, bleus, de Spitz, etc. La grande majorité de ces naevus dits communs sont bénins, et suivent l'évolution décrite ci-dessus, ceux qui s'écartent de ce schéma sont considérés comme suspects et justifient un suivi particulier.



Figure 34 : Naevus dysplasiques (Réseau Mélanome Ouest 2017b)

Ces naevus sont appelés naevus dysplasiques ou atypiques (Figure 34). Ils sont différents des naevus communs car ils sont plus grands (diamètre allant de 6 à 15 mm), avec des bords irréguliers, indistincts et moins perceptibles de la peau environnante. Leur couleur est hétérogène avec des mélanges aléatoires de rose, de marron, de brun et de noire. Ils peuvent apparaître n'importe où sur la peau, zones exposées ou non au soleil, avec des zones de prédilection qui sont le tronc et les membres supérieurs (Habif 2012). Ces naevus atypiques sont considérés comme précurseurs du mélanome. Lorsqu'un individu possède de nombreux naevus atypiques, on parle de syndrome des naevus atypiques ou de syndrome des naevus dysplasiques. Ce syndrome peut être de forme familiale ou de forme sporadique. Il va augmenter le risque de développer un mélanome (Gaudy-Marqueste, Monestier, et Grob 2016). Il est estimé que plus de 90% des patients ayant un mélanome familial ont des naevus atypiques (Habif 2012). Nous avons vu précédemment dans le chapitre 5.3.1 "Les antécédents familiaux", que moins de 10 % des mélanomes sont des formes familiales, donc les syndromes familiaux de naevus dysplasiques sont rares et leur incidence est inconnue.

Dans la majorité des cas, les naevus atypiques sont isolés. Lorsqu'une personne a un naevus atypique, elle possède un risque accru de 1,6 fois (RR : 1.60 ; [IC 95% : 1.38 - 1.85]) d'avoir un mélanome par rapport à une personne n'en ayant pas. Avoir 5 naevus atypiques augmentent le risque jusqu'à 6 fois (RR : 6.36 ; [IC 95% : 3.80-10.33]) (Gandini, Sera, Cattaruzza, Pasquini, Abeni, et al. 2005).

Pour résumer, les individus auront plus de risques de développer un mélanome lorsqu'ils présentent un nombre élevé de naevus communs (plus de 50), un nombre élevé de naevus de grande taille (supérieur à 5 mm de diamètre), un nombre élevé de naevus atypiques, un syndrome de naevus atypiques, et la présence de naevus congénitaux.

5.3.5 Xeroderma Pigmentosum

Le Xeroderma Pigmentosum est une maladie génétique héréditaire rare responsable d'une sensibilité extrême des individus aux rayons UV. Cette maladie est due à la mutation des gènes impliqués dans des mécanismes de réparation de l'ADN. Comme vu dans le chapitre 5.1.2.2 "Réactions biologiques photo-induites", les UV causent des dommages à l'ADN, donc si les mécanismes de réparation de l'ADN sont inefficaces, des mutations au sein de l'ADN vont se développer, et s'accumuler. A long terme, et malgré des mesures de protection, ces individus ont un risque important de développer des cancers cutanés comme des mélanomes, des carcinomes baso-cellulaire et spino-cellulaire (Institut national de la santé et de la recherche médicale et BODEMER, C 2008), (Institut national de la santé et de la recherche médicale 2011).

5.3.6 L'immunodépression

L'immunodépression est la diminution des défenses immunitaires. Elle peut être provoquée (greffes, traitements) ou acquise (SIDA, lymphomes). Une étude a mis en évidence, une élévation d'incidence du mélanome chez des patients greffés Australiens (Vajdic et al. 2009). Une étude épidémiologique américaine sur les cancers cutanés de patients atteints du SIDA a révélé un risque plus élevé de développer un mélanome, ainsi que des carcinomes. Ces patients ont 1.3 fois plus de risque de développer un mélanome (SIR : 1.3 [IC 95% : 1.1-1.4]) (Lanoy et al. 2009).

6 La mélanocarcinogenèse

6.1 Mécanisme de cancérisation

La caractérisation des mécanismes de cancérisation du mélanome est une étape cruciale afin de comprendre son développement et de mettre en œuvre l'élaboration de traitements efficaces. La carcinogenèse est le processus de formation d'un cancer.

Selon la théorie de la mutation somatique, les tumeurs malignes, celles de la peau comme les autres, ont à leur origine une seule cellule qui a donné naissance à un "clone" à la suite de mutations de son ADN, agissant comme un événement initiateur. Certains de ces clones peuvent acquérir de nouvelles propriétés ; il en résulte des sous-clones de plus en plus proches de la malignité, en compétition les uns avec les autres. Ces sous clones ont acquis un avantage en termes de vitesse de prolifération et de capacité de survie, et prennent le dessus sur les cellules environnantes. Une étape cruciale du développement tumoral est l'angiogenèse, résultant de la capacité de certaines cellules cancéreuses à provoquer la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, nécessaire à leur alimentation en nutriments et oxygène. Une fois cette étape franchie, la tumeur peut grandir et à terme, elle pourra s'étendre dans les tissus environnants, et des cellules pourront être transportées via le sang et la lymphe à d'autres endroits du corps, formant des métastases à distance de la tumeur primaire. La carcinogenèse comporte plusieurs étapes, ce qui explique que plusieurs décennies peuvent s'écouler entre la première mutation, et la naissance d'un véritable cancer (Institut National du Cancer 2016b)

6.2 Photocarcinogenèse

Dans le cas des UV, la première étape est la genèse de mutations dans l'ADN (cf.5.1.2.2. "Réactions biologiques photo-induites"). Dans la deuxième étape, les mutations causées par les UV jouent un rôle déterminant dans la carcinogenèse car ces mutations seront responsables du dysfonctionnement des mécanismes protégeant le génome (gènes suppresseurs, apoptose), et de l'activation de gènes activant la prolifération cellulaire (oncogènes). Lors de la troisième étape, les UV agissent comme agent de promotion car une irradiation chronique par UV stimule la prolifération des cellules initiées.

La dernière étape de la cancérisation est le rôle des UV comme agents immunosuppresseurs. Ils vont réduire voire supprimer l'efficacité des mécanismes d'immunosurveillance afin de permettre la croissance du cancer (Dubertret 2006). Les rayons ultraviolets agissent donc comme un cancérigène complet en étant à la fois un agent mutagène, de promotion, et immunosuppresseur.

En plus des facteurs constitutionnels, les rayons UV ne sont pas les seuls responsables de la mélanocarcinogénèse, car les mélanomes peuvent survenir sur des régions du corps non exposées, cela implique que d'autres mécanismes non connus entrent en considération.

6.3 Altérations génétiques retrouvées dans le mélanome

Actuellement, de nombreuses questions restent en suspens mais de nombreuses altérations génétiques acquises ont été recensées ces dernières années grâce au séquençage des mélanomes (Shain et Bastian 2016). Nous avons vu plus tôt dans le chapitre 5.3.1 "Antécédents familiaux", des gènes de susceptibilité familiaux. Voici quelques altérations génétiques régulièrement retrouvées dans les mélanomes.

Les mutations les plus récurrentes affectent les gènes dans les voies de signalisation clés qui gouvernent la prolifération (*BRAF*, *NRAS*), la croissance et le métabolisme (*PTEN* et *KIT*), l'identité cellulaire et la résistance à l'apoptose (*P53*), et le contrôle du cycle cellulaire (*CDKN2A*).

Trois voies principales sont impliquées dans la mélanogénèse : la voie des MAPK, de la PI3K, et celle de l'AMPc (Figure 35).

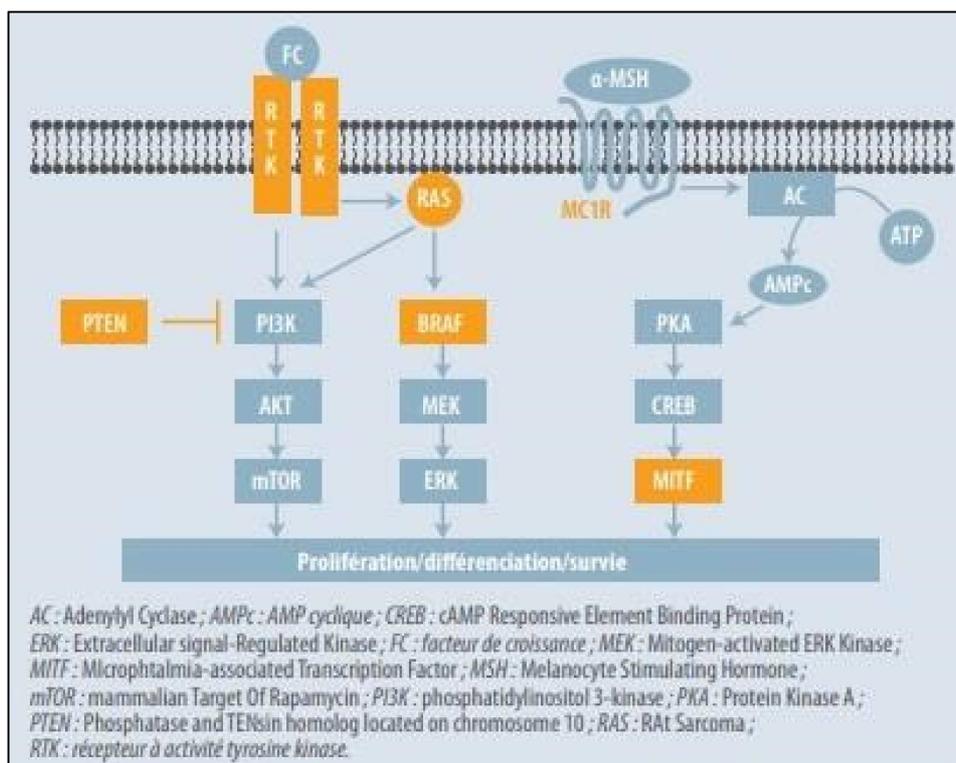


Figure 35 : Les trois voies de signalisation majeures impliquées dans le développement des mélanomes (Dumaz et Mourah 2011)

On retrouve sur ce schéma, la voie de l'AMPc que nous avons évoqué dans le chapitre 5.3.1 "Les antécédents familiaux".

La voie de signalisation la plus connue est la voie des «Mitogen Activated Protein kinases (MAP kinases), constituée de protéine kinases qui se phosphorylent en cascade dont les mieux connues sont les kinases RAF, MEK et ERK. L'activation de cette voie par des signaux en amont (comme les protéines RAS activées suite à l'activation d'un récepteur en surface) aboutit à la transmission de signaux pro-mitotiques. Certains gènes codant pour ces protéines kinases peuvent subir des mutations, ce qui a pour conséquence une activation de la voie.

Les protéines RAS sont des petites GTPases localisées à la face interne de la membrane plasmique. Des mutations sont retrouvées dans 10 à 20 % des mélanomes et plus fréquemment observées dans les tumeurs survenant sur une peau chroniquement photo-exposée (Gaudy-Marqueste, Monestier, et Grob 2016).

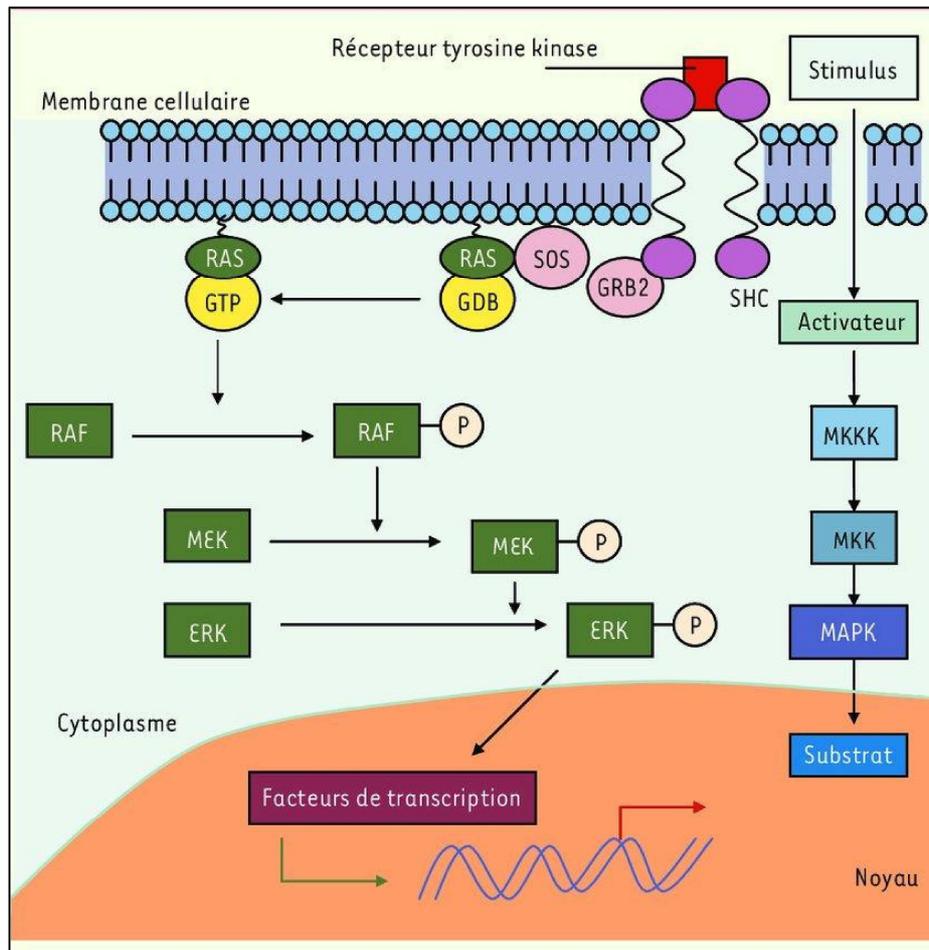


Figure 36 : Schéma de la voie de signalisation des MAP kinases (Dalle, Martin-Denavit, et Thomas 2006)

L'oncogène *BRAF* code pour la protéine B-RAF qui, une fois activé par RAS, va phosphoryler MEK (Figure 36). Les mutations de *BRAF* rendent la protéine constitutivement active, ce qui active en cascade la voie de signalisation, donc la croissance, la survie et la prolifération cellulaire du clone muté. La mutation la plus fréquente (90% des cas) est la V600E (substitution d'acide glutamique en valine en position 600). On retrouve les mutations de *BRAF* dans 40 à 50 % des mélanomes (Gaudy-Marqueste, Monestier, et Grob 2016). Mais il est important de noter que les mutations du gène *BRAF* sont retrouvées dans de nombreux naevus bénins, ce qui suggère que cette mutation n'est pas forcément suffisante pour transformer les mélanocytes.

La voie PI3K/AKT (Figure 35) est une voie parallèle à la voie des MAPK. Une fois activée par des récepteurs de surface, elle va protéger les cellules de l'apoptose et favoriser leur croissance et division. La mutation du gène codant d'une des protéines de cette voie, la protéine AKT, est retrouvée dans 60 % des mélanomes. De plus, cette voie est contrôlée par la protéine PTEN dont des mutations partielles ou totales du gène sont retrouvées dans 30 à 50 % des mélanomes (Dumaz et Mourah 2011). Les mutations de *PTEN* sont fréquemment associées avec des mutations de *BRAF* dans le mélanome. Cela suggère que les voies PI3K/AKT et MAPK coopèrent lors du développement des mélanomes.

PARTIE 2 : LA PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENTS DU MELANOME

1 Le diagnostic du mélanome cutané

Le diagnostic du mélanome cutané s'effectue en deux étapes : la détection des lésions suffisamment suspectes pour justifier un contrôle histologique et l'analyse histologique qui permet d'affirmer le diagnostic du mélanome.

1.1 Détection de lésions suspectes

1.1.1 Circonstances de découverte

La précocité du diagnostic est un élément important d'amélioration du pronostic, mais cela n'est pas toujours le cas car certains mélanomes à croissance rapide laissent peu de temps pour le diagnostic.

La détection des lésions suspectes peut être effectuée de nombreuses manières. La lésion peut être découverte par les patients eux-mêmes ou par leur entourage (conjoint(e), etc...) à cause de la modification du grain de beauté, l'apparition d'une lésion qui poussera les patients à consulter leur médecin généraliste ou un dermatologue. Certains patients considérés à risque comme ceux ayant des antécédents de mélanome, à risque familial sont auscultés régulièrement par un dermatologue. Dans certains cas, d'autres professionnels de santé comme les masseurs kinésithérapeutes, les infirmiers, les pédicures podologues, les pharmaciens peuvent alerter sur une lésion suspecte car ils sont amenés à voir la peau de leurs patients. Dans le cas du pharmacien, lors d'une délivrance ou d'un conseil, les patients peuvent requérir son avis, mais il peut également être amené à voir leur peau, lors de prise de mesure et d'essayage de la compression médicale et des dispositifs médicaux orthopédiques (colliers cervicaux, ceintures de maintien lombaire et/ou abdominale, etc.). La détection de lésions suspectes peut aussi s'effectuer par des professionnels non médicaux comme les coiffeurs et les esthéticiens.

Aux Etats-Unis, l'association EYES ON CANCER sensibilise, et forme des coiffeurs à la détection de cancers cutanés. Ils estiment que dans les Etats du Sud, un coiffeur, dans sa carrière, pourrait détecter pas moins de 120 cancers cutanés (EYES ON CANCER 2019). En France, à Caen, des esthéticiens et des coiffeurs sont également sensibilisés, et formés. Le Centre De Formation d'Apprentis (CFA) du Mans l'a inclus dans le cursus des futurs coiffeurs (OUEST FRANCE 2017).

1.1.2 Consultation dermatologique et outils de dépistage

Une fois la suspicion avérée, il est recommandé qu'elle soit confirmée par un dermatologue (Haute Autorité de la Santé 2012). Lors de la consultation, le dermatologue fait un bilan initial en interrogeant le patient sur ses antécédents personnels, familiaux, sur les différents facteurs de risque, et son état de santé général. Puis, il réalise un examen clinique complet de la peau y compris la palpation des aires ganglionnaires afin de rechercher l'éminence du ganglion lymphatique ou d'éventuelles métastases. Le diagnostic clinique du mélanome est complexe car aux stades les plus précoces, il est difficile de différencier des lésions pigmentées comme des naevus atypiques, des mélanomes débutants. Pour cela, le dermatologue utilise plusieurs outils comme la règle ABCDE, la "théorie du vilain petit canard" ou la dermoscopie. La règle ABCDE est un outil regroupant cinq critères permettant d'aider à déceler un mélanome (Figure 37). Le A est l'abréviation d'asymétrie, le B pour bords irréguliers, le C pour couleurs multiples, le D pour diamètre supérieur ou égal à 6 mm, et E pour évolution. Une lésion regroupant tous ces critères est considérée comme suspecte. Il s'agit d'un outil simple permettant d'inclure un grand nombre de mélanome mais pas suffisant pour déceler certains mélanomes qui ne répondent pas à ces critères, ou d'inclure des lésions bénignes qui peuvent y répondre (verruves séborrhéiques).

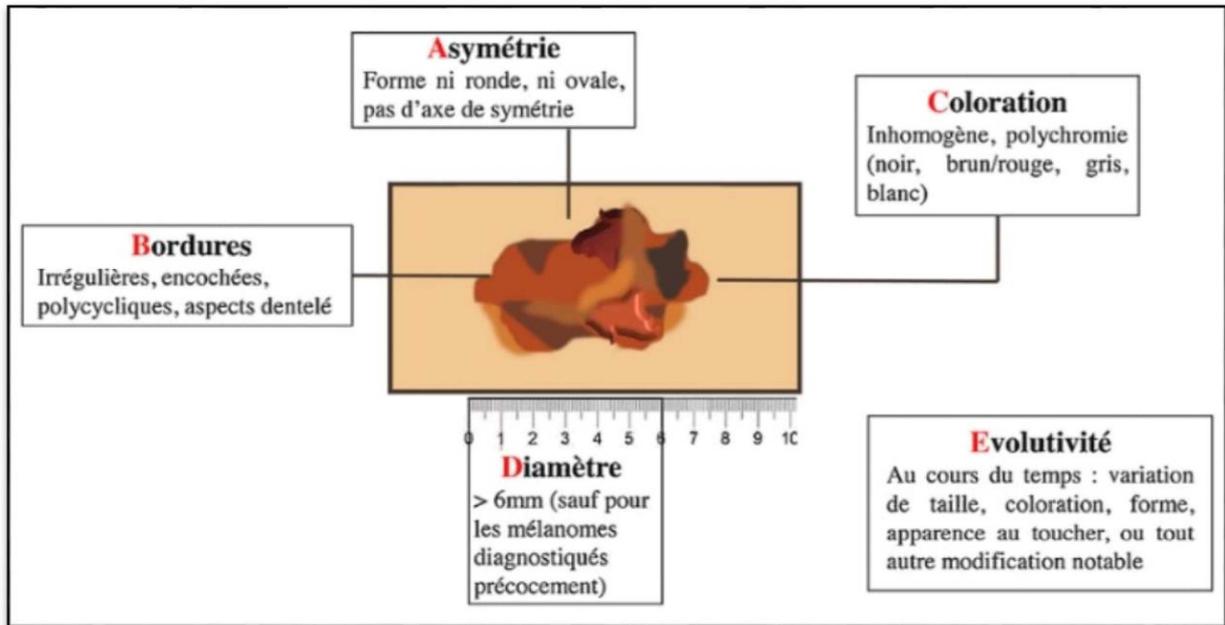


Figure 37 : Règle ABCDE (Slimano et al. 2016)

Dans leur pratique, les dermatologues utilisent une approche plus globale prenant en compte l'allure de la lésion par rapport à des images stockées dans leur mémoire qui constituent leur expérience, et ils vont confronter cette lésion à l'ensemble des naevus du patient car chaque patient possède un profil général propre de naevus. Il s'agit de la théorie du "vilain petit canard". La lésion atypique est d'autant plus suspecte qu'elle est différente des autres, et donc elle attirera plus l'attention du dermatologue. Cette technique a l'avantage de diminuer le nombre d'exérèses inutiles chez des patients porteurs de nombreux naevus atypiques (Gaudy-Marqueste, Monestier, et Grob 2016).

Une fois les lésions suspectes repérées, le dermatologue peut utiliser une technique d'observation non invasive des lésions appelée dermoscopie, utilisables également par certains médecins comme les généralistes. Le dermatoscope ou dermoscope est un appareil équipé d'une lampe et de lentilles optiques grossissantes (Figure 38).



Figure 38: Dermoscope (Réseau Mélanome Ouest 2017a)

Cet appareillage peut être couplé à un système informatique afin de mémoriser les différents clichés. Le dermoscope permet de visualiser les couleurs et les structures sous la surface de la peau (Figure 39).

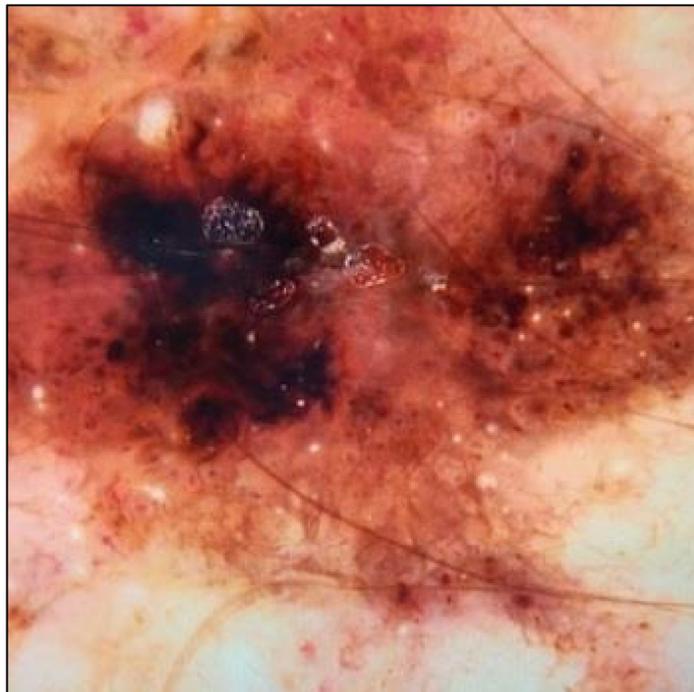


Figure 39 : Image d'un mélanome en dermoscopie (Dr Roux 2019)

Cette technique permet de faciliter le diagnostic différentiel avec d'autres lésions et de rassurer le praticien, afin de limiter les exérèses inutiles.

Une autre technique d'imagerie existe, la microscopie confocale. Elle permet l'analyse de l'épiderme et de la partie supérieure du derme. C'est un examen complémentaire très spécifique qui n'est disponible que dans certains centres hospitaliers.

1.2 Confirmation du diagnostic

1.2.1 Exérèse diagnostique

Une fois que la suspicion est avérée par le dermatologue, le seul moyen de confirmer le diagnostic est l'analyse histologique ou examen anatomopathologique de la lésion. Le dermatologue ou un chirurgien va effectuer une exérèse diagnostique, en enlevant la totalité de la lésion suspecte. L'exérèse complète est indiquée car une biopsie peut entraîner des erreurs de diagnostic. Cette intervention est courte (moins de 30 minutes), et elle est le plus souvent réalisée sous anesthésie locale. Dans certaines circonstances, le chirurgien pourra retirer les ganglions lymphatiques avoisinant la lésion afin de les examiner. Ces pièces d'exérèse (Figure 40) sont fixées dans du formol en vue d'un examen au laboratoire anatomo-pathologique, et afin de pouvoir faire des études moléculaires *a posteriori*.



Figure 40 : Pièce d'exérèse d'un mélanome cutané (Wechsler et al. 2016)

1.2.2 Examen anatomopathologique

L'examen anatomopathologique est réalisé par un médecin anatomopathologiste dans un laboratoire. Son but est de faire un examen macroscopique et microscopique de l'exérèse afin de confirmer ou d'infirmier le diagnostic du mélanome.

Le compte rendu anatomopathologique doit préciser pour chaque lésion un certain nombre de paramètres qui permettront d'estimer un pronostic. Il va déterminer le type histologique du mélanome (Cf. Partie 1, chapitre 3 "Le mélanome et ses diverses formes histologiques"), son épaisseur (indice de Breslow), la présence d'ulcération, mesurer l'index mitotique, la présence de régression, la qualité d'exérèse, le niveau d'invasion (Clark et Mihm).

L'indice de Breslow est une appréciation de la masse d'une tumeur. C'est la mesure, au microscope, de l'épaisseur maximale en mm de la tumeur entre la couche granuleuse de l'épiderme en haut et la cellule mélanique maligne la plus profonde. Les mélanomes qui n'envahissent pas le derme ne se mesurent pas, et sont dits "*in situ*". Cet indice constitue un des principaux facteurs pronostiques car il existe une corrélation directe entre l'indice de Breslow et la survie.

La présence d'ulcération est également d'une grande valeur pronostique. Elle se définit par une interruption microscopique plus ou moins étendue de l'épiderme par la tumeur. L'existence d'ulcération peut minorer l'épaisseur tumorale initiale.

L'index mitotique correspond à la somme du nombre de mitoses mesurées sur quatre endroits à fort grossissement. La mesure doit débuter au niveau de la composante tumorale dermique ayant le plus de mitoses et continuer autour jusqu'à atteindre une surface totale de 1 mm². L'index est donc exprimé en nombre de mitoses/mm².

La régression sur un mélanome est la disparition partielle ou totale des mélanocytes tumoraux au niveau du derme et de l'épiderme. La présence de régression n'a pas d'influence favorable sur le pronostic car elle minore l'indice de Breslow, et fait donc sous-estimer l'agressivité réelle du mélanome.

Le niveau d'invasion de Clark et Mihm est une classification basée sur le concept de franchissement de certaines barrières anatomiques (Figure 41).

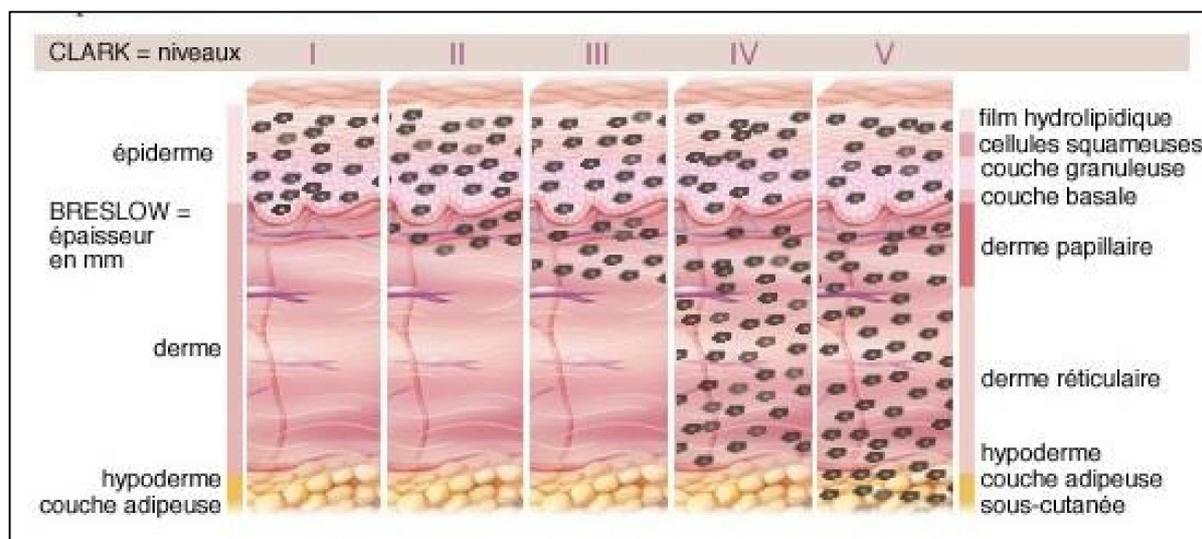


Figure 41: Niveaux d'invasion de Clark et Mihm (InfoCancer 2018)

Elle définit cinq stades allant de I à V:

- Niveau I : le mélanome est *in situ* donc exclusivement intraépidermique.
- Niveau II : le mélanome envahi le derme papillaire
- Niveau III : le mélanome s'est étendu entre le derme papillaire et réticulaire
- Niveau IV : le mélanome a envahi tout le derme
- Niveau V : le mélanome a atteint les tissus sous-cutanés (hypoderme)

A l'aide de tous ces paramètres, il sera possible de réaliser une stadification du mélanome afin de le classer et d'envisager une prise en charge thérapeutique.

1.2.3 Stadification du mélanome et pronostic

La stadification du mélanome comme de tout autre cancer est un élément déterminant. L'évaluation de ce stade demande un ensemble de tests de diagnostic et d'examens permettant d'évaluer la nature précise, et l'étendue de la maladie. Son but est donc de permettre d'établir le traitement le plus adéquat pour le patient, de contribuer à tenter de prévoir l'évolution de la maladie (le pronostic), et de comparer les résultats médicaux en fonction des traitements et du stade du cancer, dans un objectif d'optimisation de la prise en charge.

La stadification du mélanome est effectuée grâce au système de classification internationale T.N.M : T comme Tumeur, N comme Node ou ganglion, M comme Métastase. Elle est établie par l'AJCC (American Joint Committee on Cancer). Actuellement, la 8e édition est utilisée. Ce système regroupe les caractéristiques T.N.M en plusieurs stades allant de 0, pour le stade le moins avancé, à IV, le stade le plus avancé :

- Les stades 0, I et II correspondent à des mélanomes localisés
- Le stade III correspond à des mélanomes avec métastases locorégionales cutanées ou ganglionnaires
- Le stade IV correspond à des mélanomes avec des métastases à distance

Dans le mélanome, on utilise la stadification anatomopathologique et post-chirurgicale pTNM. Le p signifie que le stade a été renseigné par l'examen anatomopathologique après examen au microscope. Cette stadification inclue d'autres paramètres tels que l'indice de Breslow, la présence d'ulcération, la présence de ganglions lymphatiques métastatiques, et la présence de métastases à distance. Cette méthode permet de standardiser au niveau mondial les données cliniques sur le mélanome. Elle aboutit à une stadification complexe. Il faut tout d'abord décrire les paramètres TNM. Les différents tableaux ci-dessous sont repris de l'actualisation des données concernant le mélanome de stade III réalisée par la Société Française de Dermatologie en 2018 (Bernard et al. 2018).

Le paramètre T signifie la Tumeur, et il est déterminé par l'indice de Breslow et la présence d'ulcération. Il est divisé en plusieurs sous parties.

Tumeur primitive		
Classification T	Indice de Breslow en mm	Ulcération
Tis	Mélanome in situ	
T1	< 0.8 < 0.8 0.8-1.0	T1a sans ulcération T1b avec ulcération T1b avec ou sans ulcération
T2	> 1.0-2.0	T2a sans ulcération T2b avec ulcération
T3	>2.0-4.0	T3a sans ulcération T3b avec ulcération
T4	>4.0	T4a sans ulcération T4b avec ulcération

Le paramètre N pour Node en anglais signifie ganglions lymphatiques et forme une classification allant de N0 à N3. Les paramètres déterminant la classification N sont le nombre de ganglions métastatiques touchés et la présence de métastases en transit. Le terme de métastases en transit regroupe les termes de métastases microsattellites, où des îlots tumoraux cutanés sont situés dans un rayon maximum de 2cm de la tumeur primitive, et de satellites, dans un rayon de plus de 2cm de la tumeur primitive.

Ganglion lymphatique régionaux		
Classification N	Nombre de ganglions métastatiques	Présence de métastases en transit, satellites ou microsattellites
N0	Pas de ganglion	non
N1	1 ganglion infraclinique 1 ganglion clinique Pas de ganglion	N1a non N1b non N1c oui
N2	2 à 3 ganglions infracliniques 2 à 3 ganglions dont au moins 1 clinique	N2a non N2b non N2c oui
N3	≥4 ganglions infracliniques ≥4 ganglions dont au moins 1 clinique ou conglomérat d'adénopathies ≥ 2 ganglions infracliniques ou cliniques et/ou conglomérat d'adénopathies	N3a non N3b non N3c oui

Le paramètre M signifie Métastase à distance, et il est caractérisé par l'emplacement de la métastase et le taux de LDH sérique (cf. partie 2, chapitre 1.3 "Bilan d'extension").

Métastases à distance		
Classification M	Site métastatique	Taux de LDH sérique
M0	Pas de métastase à distance	
M1a	Métastase(s) cutanée(s), des tissus mous dont le muscle ou ganglionnaire à distance	M1a(0) : normal M1a(1) : élevé
M1b	Métastase(s) pulmonaire(s) avec ou sans sites M1a	M1b(0) : normal M1b(1) : élevé
M1c	Métastases viscérales hors SNC avec ou sans sites M1a ou M1b	M1c(0):normal M1c(1) : élevé
M1d	Métastases du SNC avec ou sans M1a, M1b, M1c	M1d(0) : normal M1d(1) : élevé

Une fois ces différents paramètres décrits, la stadification peut être mise en place.

Stades	T	N	M	
0	In situ	N0	M0	
IA	T1a			
IB	T1b			
	T2a			
IIA	T2b			
	T3a			
IIB	T3b T4a			
IIC	T4b			
IIIA	T1a/b-T2a	N1a-N2a	M0	
IIIB	T1a/b-T2a T2b T3a	N1a N2b N1b/c		
IIIC	T0 T1a-T3a T3b-T4a T4b	N2b, N2c, N3a/b/c N2c, N3a/b/c Tout N ≥ 1 N1a- N2c		
	IIID	T4b		N3a-N3c
	IV	Tout T		Tout N

Dans ce document, nous serons amenés à utiliser la 7e édition (cf. Annexe 2) car de nombreuses recommandations de la Haute Autorité de la Santé (HAS) et de la Société Française de Dermatologie (SFD) ont été établies avec celle-ci.

Comme indiqué précédemment, cette stadification possède un rôle pronostique. Un pronostic est l'acte par lequel le médecin évalue comment le cancer affectera le patient. Les statistiques sont l'un des outils que les médecins utilisent pour les aider à déterminer le pronostic. Il est basé sur l'évolution habituelle de la maladie, fournit une indication mais surtout pas un verdict. Le pourcentage de guérison à 5 ans des lésions très superficielles est très élevé. Ainsi, la guérison dépend de la précocité du diagnostic et du traitement. Dans le cas de tumeurs d'origine cutanée (hors mélanomes du SNC et sous-unguéaux) qui n'ont pas métastasé, le taux de survie varie suivant l'épaisseur de la tumeur au moment du diagnostic. Le taux de survie entre 5 et 10 ans, tous paramètres confondus se situe entre 74 et 86 % (Gaudy-Marqueste, Monestier, et Grob 2016). Les taux de survie à 5 ans vont de 97% pour les mélanomes de stade IA, à 53% pour les stades IIC ; les taux de survie à 10 ans vont de 95% pour les mélanomes de stade IA, à 40% pour les mélanomes de stade IIC. Une fois que le mélanome a métastasé aux ganglions lymphatiques (stade III) la survie à 5 ans est de 40 à 78%, et à 10 ans de 24 à 68%. Au stade IV (avec des métastases à distance), la survie est de 15 à 20 % à 5 ans, et de 10 à 15% à 10 ans (Figure 42).

	Survie à 5 ans (%)	Survie à 10 ans (%)
Stade 1A	97	95
Stade 1B	92	86
Stade II A	81	67
Stade II B	70	57
Stade II C	53	40
Stade IIIA	78	68
Stade IIIB	59	43
Stade III C	40	24
Stade IV	15–20	10–15

Figure 42: Prédications de survie à cinq et dix ans en fonction du stade l'AJCC (Gaudy-Marqueste, Monestier, et Grob 2016)(Vries et al. 2003)

Le statut du ganglion sentinelle constitue également un facteur pronostique indépendant. Le risque de récurrence semble plus faible et la survie sans récurrence est plus longue chez les patients dont le ganglion sentinelle est négatif.

Le risque de récurrence est également lié à la stadification du mélanome. Plus le mélanome est à un stade élevé, plus le risque de récurrence à 5 ans augmente (Figure 43).

Stades selon la 7 ^e édition de l'AJCC	% de risque de récurrences à 5 ans
IA	1 à 7
IB	18
IIA-IIIB	22-40
IIIC-IIIA	35-45
IIIB	42-51
IIIC	55-80

Figure 43 : Risque de récurrence à 5 ans selon le stade du mélanome (avec la 7^e édition de l'AJCC)(Guillot et al. 2016)

Dans les années à venir, certains marqueurs moléculaires pourront sans doute être utilisés comme indicateurs pronostiques. Plusieurs études se sont intéressées à la valeur pronostique de la présence d'une mutation de BRAF trouvant des résultats discordants (Gaudy-Marqueste, Monestier, et Grob 2016).

1.3 Bilan d'extension

Une fois le bilan initial et l'examen anatomopathologique, un bilan complémentaire ou d'extension peut être nécessaire afin d'apporter des arguments supplémentaires pour le diagnostic, et à terme optimiser la prise en charge de la maladie. Le stade I du mélanome, ne nécessite pas de bilan d'extension.

1.3.1 Imagerie

1.3.1.1 Echographie ganglionnaire

L'échographie est une technique d'imagerie médicale reposant sur l'utilisation d'ultrasons, qui sont des ondes sonores inaudibles pour notre oreille, qui permettent de réaliser des images de certains organes. L'échographe se compose donc d'une sonde qui émet et réceptionne les ultrasons (appelée transducteur), et d'un moniteur vidéo. La fréquence à laquelle le signal ultrasonore est émis dépend de la profondeur des organes et des régions à étudier. Cette technique a l'avantage d'être en général externe (sauf quelques cas comme une échographie endorectale, endovaginale, etc.) et indolore. Elle est très utilisée dans le diagnostic de pathologie mais aussi dans le guidage de certains examens comme des biopsies.

Dans le cas de mélanome, on utilise cette technique d'imagerie pour examiner la ou les zones ganglionnaires proches de la lésion. Elle permet de déceler d'éventuelles modifications de la structure des ganglions lymphatiques qui sont évocatrices de l'envahissement des cellules mélaniques malignes, et de repérer des ganglions infracliniques non dépistés par la palpation des aires ganglionnaires. L'échographie des zones ganglionnaires est recommandée par l'HAS et le SFD à partir des stades IIA et IIB (Guillot et al. 2016).

1.3.1.2 Scanner TAPC (Thoraco-Abdomino-Pelvien et Cérébral)

Le scanner aussi appelé tomодensitométrie (TDM) est une technique d'imagerie qui permet de produire des images en trois dimensions des zones du corps voulues en utilisant les rayons X. Cette technique est, invasive dans la plupart des cas car elle utilise un produit de contraste injecté par perfusion permettant d'améliorer la qualité d'image. Le but du TAPC est de détecter des anomalies pouvant être signe de métastases avec une précision inférieure ou égale à 3 mm. Il est recommandé dans les mélanomes à partir du stade IIIB et peut être utilisé en option dans les stades IIC et IIIA.

1.3.1.3 TEP SCAN (Tomographie par Emission de Positions)

Le TEP SCAN ou Tomographie par Emission de Positions est un examen qui grâce à un traceur faiblement radioactif, le fluorodésoxyglucose (^{18}FDG), permet de reconstituer une image en trois dimensions et en couleurs du corps entier. Ce traceur a la particularité de se fixer sur les cellules cancéreuses, permet à la TEP de fournir des images de la répartition du traceur, et donc la visualisation des cellules cancéreuses dans tout le corps. Cet examen est utilisé pour rechercher d'éventuelles métastases invisibles aux autres techniques d'imagerie (ci-dessus) ou pour repérer s'il n'y a pas de récurrences après un traitement. Les recommandations sont comme pour le scanner TAPC, cet examen est recommandé à partir du stade IIIB et en option aux stades IIC et IIIA. Cet examen peut être utilisé seul ou en complément des autres examens ci-dessus.

1.3.2 Génotypage

A certains stades du mélanome, un test moléculaire peut être réalisé sur les cellules cancéreuses prélevées lors de l'exérèse de la lésion ou sur un ganglion lymphatique. Cette analyse permet de rechercher la mutation de BRAF V600 (cf. Partie 1, chapitre 6.3 "Altérations génétiques retrouvées dans le mélanome"). La recherche de celle-ci aura pour conséquence d'orienter la prise en charge thérapeutique car certains traitements comme les thérapies ciblées ciblent cette mutation.

La recherche de cette mutation est indispensable en présence d'un mélanome métastasé de stade IV. Il est également indiqué dans les mélanomes de stades III non résécables (inopérables) (Société Française de Dermatologie et INCA 2017). La SFD recommande en 2018, de connaître le statut mutationnel de *BRAF* avant l'instauration d'un traitement adjuvant dans les stades IIIA, B, C et D (Bernard et al. 2018) (Société Française de Dermatologie et INCA 2017).

La recherche d'autres mutations génétiques (*c-kit*, *NRAS*, etc) ne fait actuellement l'objet d'aucun consensus et d'aucune recommandation mais peut être utile pour l'inclusion de patients dans des protocoles de recherche et d'essais cliniques.

1.3.3 Biologie

En cas de métastases (stade IV), il est recommandé d'effectuer un dosage sérique de LDH (lactate déshydrogénase). Cette enzyme est un marqueur pronostique du mélanome mais elle n'est pas spécifique à celui-ci, et son dosage peut être anormal dans d'autres situations. Il n'y a donc pas d'indications à un dosage systématique de la LDH dans le diagnostic initial ou le suivi d'un mélanome de stade I à III.

2 Prise en charge

La prise en charge thérapeutique du mélanome s'effectue grâce à un ensemble de recommandations professionnelles basées sur des analyses de la littérature et la recherche médicale. Ce travail minutieux permet de proposer la meilleure prise en charge possible et existante aux patients. Ces recommandations sont établies de concert par l'HAS, la SFD et l'INCA et évolueront dans le temps en fonction des nouvelles découvertes. Le but est d'harmoniser la prise en charge du mélanome à tous les professionnels de santé.

2.1 Réunion de concertation pluridisciplinaire et annonce

La prise en charge du mélanome dépend des caractéristiques du mélanome que nous venons de voir. Dans le mélanome, il n'existe pas une seule et unique prise en charge, mais elle sera adaptée au patient en fonction de son âge, de ses antécédents médicaux, de son état de santé global, de ses souhaits, et des contre-indications éventuelles à certains traitements évaluées lors du bilan pré-thérapeutique.

La prise en charge thérapeutique du mélanome fait l'objet d'une concertation pluridisciplinaire lors d'une réunion appelée réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Cette réunion regroupe au minimum trois médecins de spécialités médicales différentes comme des dermatologues, des oncologues médicaux, des chirurgiens, des anatomopathologistes, etc. En fonction des recommandations et des spécificités du patient, les médecins établiront des propositions de traitements ou dans certains cas l'inclusion dans des essais cliniques.

Ensuite, le choix des traitements est exposé au patient lors d'une consultation spécifique : la consultation d'annonce. Le médecin explique au patient la maladie, les différents traitements, leurs bénéfices, et les effets indésirables possibles. Le patient peut être accompagné par une personne de confiance afin de l'aider dans sa compréhension ou dans ses décisions. Les modalités de proposition de traitements sont décrites dans un document appelé programme personnalisé de soins (PPS). Il contient tous les traitements, les examens, les coordonnées des professionnels de santé, etc... et est amené à évoluer. Une fois, l'accord du patient donné, le PPS est remis au patient et un exemplaire est envoyé au médecin traitant.

Après cette consultation avec le médecin, une consultation d'accompagnement et d'écoute avec une infirmière est proposée. L'infirmière évalue les besoins des patients sur les plans sociaux, psychologiques, etc... .

2.2 Recommandations de prise en charge stade I à III

Dans les stades I à III, le traitement de référence est la chirurgie qui consiste à retirer la lésion dans sa totalité. Une reprise d'exérèse peut être programmée en fonction de l'épaisseur de la lésion (indice de Breslow).

La technique du ganglion sentinelle est recommandée à partir du stade IB pour les stades T2, T3, T4 de l'AJCC 8e édition donc pour les mélanomes de plus de 1 mm de Breslow sans ganglion identifié. Elle est en option pour le stade IB stade T1b donc pour les mélanomes avec indice de Breslow entre 0.8-1 mm quel que soit le statut de l'ulcération et les mélanomes de moins de 0.8 mm ulcérés. Par conséquent, il n'y a pas d'indication à faire la recherche du ganglion sentinelle dans les mélanomes de moins de 0.8mm non ulcéré stade IA, T1a. La réalisation de la procédure du ganglion sentinelle est recommandée lorsqu'un traitement adjuvant est envisagé. Pour les mélanomes de stade II, un traitement adjuvant peut être proposé en RCP afin de réduire le risque de récurrence par une immunothérapie à faible dose : l'interféron alpha (Bernard et al. 2018).

Au stade III (mélanome avec métastases locorégionales ou ganglionnaires) lorsque c'est possible, le traitement standard est la chirurgie avec exérèse de la lésion primitive et un curage ganglionnaire régional complet. Ces patients quel que soit le stade A, B, C et D, sont éligibles à un traitement adjuvant mais il est recommandé de connaître le statut mutationnel de *BRAF* avant l'instauration d'un traitement adjuvant. Pour les patients ayant un *BRAF* sauvage, le traitement adjuvant est l'immunothérapie ciblée par le Nivolumab ou Pembrolizumab. Pour ceux ayant un *BRAF* muté, un traitement adjuvant par immunothérapie ciblée ou par une association de thérapies ciblées (un inhibiteur de BRAF associé à un inhibiteur de MEK) (Bernard et al. 2018). Une radiothérapie adjuvante après curage ganglionnaire est une option envisageable (RCP) chez les patients à hauts risques locaux lorsqu'il y a la présence d'une rupture capsulaire, un nombre de ganglions supérieurs à 3 ou ganglion de plus de 3 cm de diamètre (Guillot et al. 2016).

2.3 Recommandations de prise en charge stade III inopérable et stade IV

Au stade IV (mélanome avec des métastases à distance), la résection chirurgicale complète de la lésion, et de la ou des métastases reste le traitement de référence lorsqu'elle s'avère réalisable tout en permettant le maintien d'une qualité de vie du patient. En effet, c'est le seul traitement qui permet un contrôle histologique de la nature de la lésion, et du caractère complet ou non de la résection. Si la résection chirurgicale est complète, il n'y a pas de traitement adjuvant reconnu actuellement, et par conséquent la mise en place de traitement adjuvant est à discuter en RCP et au cas par cas (Société Française de Dermatologie et INCA 2017). La chirurgie peut être proposée après l'utilisation d'un traitement systémique (immunothérapie, chimiothérapie, thérapies ciblées, etc ...) dans le but d'apprécier l'évolution du mélanome et/ou de réduire la masse tumorale pouvant faciliter la chirurgie.

Ces recommandations dissocient les traitements systémiques des mélanomes avec métastases cérébrales, et des autres mélanomes cutanés métastatiques (stade III inopérable et stade IV). Le choix des traitements systémiques pour ces deux catégories doit toujours être précédé, et être conditionné par la recherche de mutation BRAF V600.

2.3.1 Traitements systémiques des mélanomes cutanés métastatiques non résécables hors métastase cérébrale

En absence de mutation de BRAF V600, le traitement de référence en première intention est une immunothérapie ciblée anti-PD1 (nivolumab ou pembrolizumab). Une alternative peut être proposée par l'association du nivolumab (anti-PD1) avec une autre immunothérapie : l'ipilimumab anti-CTLA-4 chez les patients en bon état général et présentant peu de comorbidités, car il existe une toxicité importante liée à cette association. Si le traitement échoue, le traitement en deuxième ligne est une monothérapie par l'ipilimumab anti-CTLA-4. En troisième intention, la chimiothérapie ou des soins de support sont recommandés en fonction de l'état clinique du patient, le taux de LDH, le nombre de sites métastatiques.

En présence de mutation de BRAF V600, le traitement de référence de première ligne est l'association d'un anti-BRAF et d'un anti-MEK. L'utilisation d'un anti-BRAF seul n'est plus recommandée sauf en cas de contre-indication formelle cardiaque ou ophtalmologique ou d'intolérance aux anti-MEK.

Chez les mélanomes à évolution lente et avec une masse tumorale limitée, l'utilisation d'une immunothérapie anti-PD1 est possible. En deuxième intention, l'utilisation d'un anti-PD1 est recommandée. Si le traitement de première ligne était un anti-PD1, une combinaison anti-BRAF et anti-MEK sera proposée. Dans un dernier temps, une immunothérapie par anti-CTLA-4 (ipilimumab), une chimiothérapie et/ou soins de support pourront être discutés en fonction du patient.

Pour les patients porteurs d'une anomalie de *c-kit* ou *NRAS*, le traitement de première est une thérapie par un anti-PD1. En cas d'échec de la thérapie, un RCP est nécessaire.

2.3.2 Traitements des métastases cérébrales des mélanomes cutanés métastatiques non résécables

Le choix des traitements des métastases cérébrales est conditionné par le nombre de métastases : métastase unique ou métastases peu nombreuses (jusqu'à 5) et métastases multiples avec ou sans métastases extra-cérébrales.

Dans le cas des métastases peu nombreuses ou uniques, le traitement de référence est un traitement local destructeur par chirurgie ou par radiothérapie stéréotaxique. Le choix de la thérapie sera étudié en RCP de neuro-oncologie selon plusieurs critères tels que la localisation, la taille, et le nombre des métastases. Si ce traitement local risque d'être incomplet, il est recommandé d'associer un traitement systémique en fonction du statut mutationnel de *BRAF* (cf. chapitre 2.3.1 ci-dessus).

Lors de métastases multiples associées ou non à des métastases extra-cérébrales, le traitement repose sur un traitement systémique choisi selon le statut mutationnel de *BRAF* (cf. chapitre 2.3.1-ci dessus). L'association à un traitement local est à discuter en fonction du rapport bénéfice/risque et à la symptomatologie clinique.

Dans les deux cas et en situations palliatives, une radiothérapie panencéphalique peut être discutée en RCP (Société Française de Dermatologie et INCA 2017).

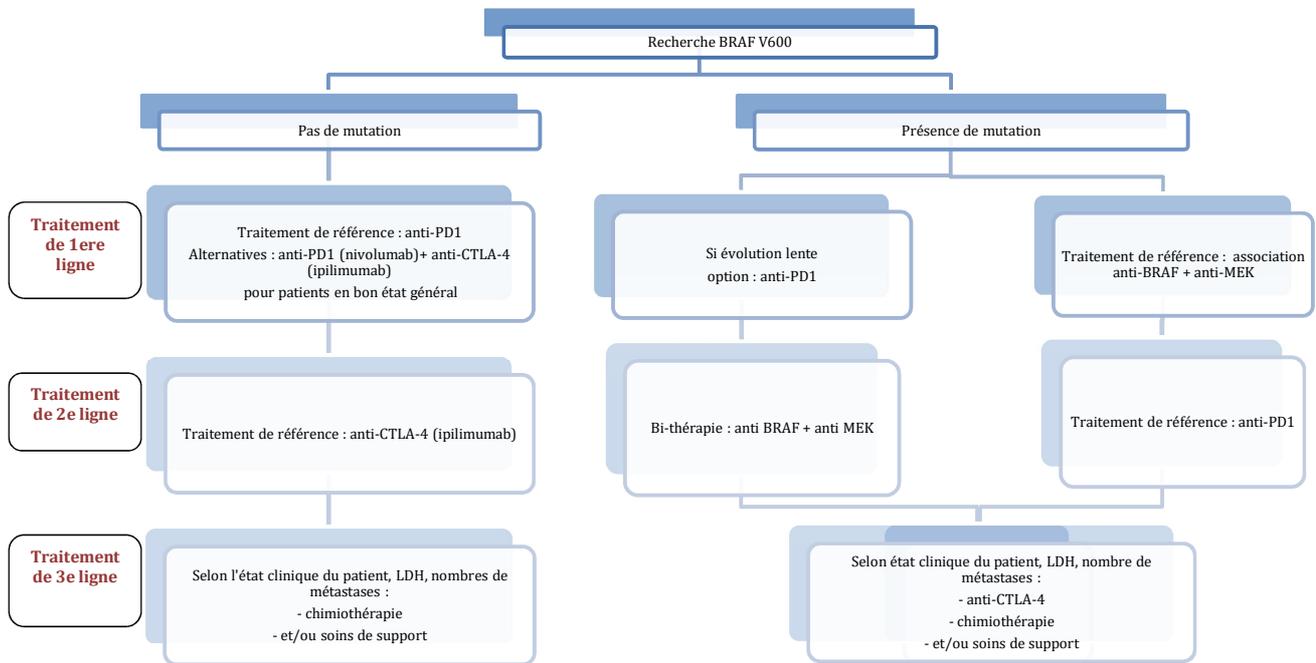
2.4 Synthèse des recommandations de prise en charge thérapeutique

Toutes ces recommandations sont synthétisées dans les figures ci-dessous.

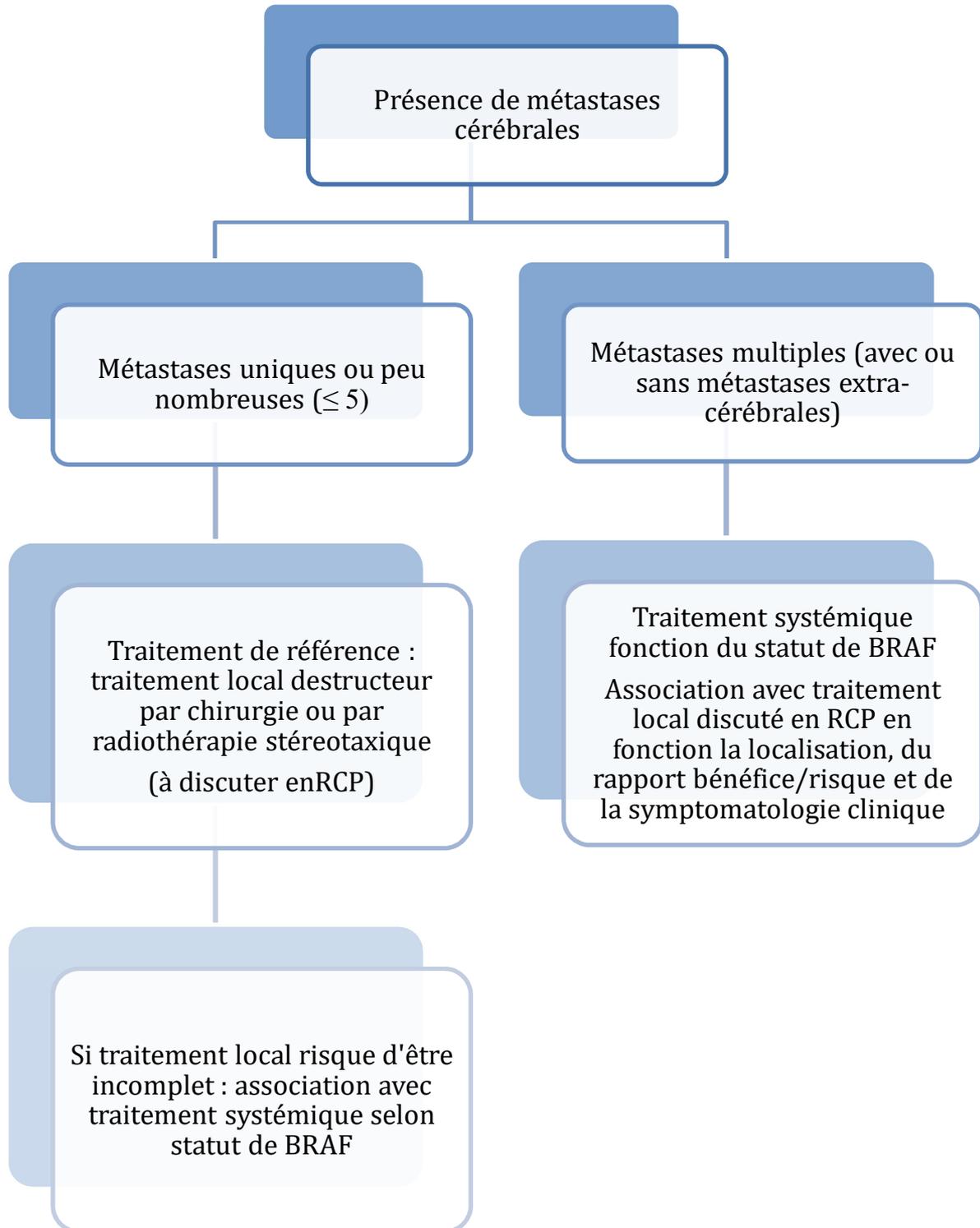
Recommandations de prise en charge du mélanome de stade I à III					
Selon la 8e édition de l'AJCC		Stade IA	Stade IB	Stade IIA-IIC	Stade IIIA-IIID
Chirurgie	Exérèse de la lésion				
	Reprise d'exérèse				
	Ganglion sentinelle				
	Curage ganglionnaire				
Traitements adjuvants	Interféron alpha				
	Anti-PD1			Si BRAF sauvage	
	Anti-BRAF + Anti-MEK			Si BRAF muté	
	Radiothérapie des aires ganglionnaires			Si rupture capsulaire ou nombre de ganglions > 3 ou diamètre ganglion > 3cm	

	Recommandé
	En option

Recommandations pour les traitements systémiques de 1ere, 2e et 3e lignes des mélanomes cutanés métastatiques non résecables (stade III inopérable et stade IV) hors métastases cérébrales



Recommandations pour les traitements des métastases cérébrales des mélanomes cutanés métastatiques non résecables (stade III inopérable et stade IV)



3 Les traitements

3.1 La chirurgie

Comme nous l'avons vu précédemment, la chirurgie est le traitement de référence dans le mélanome cutané. Son but est d'enlever la lésion dans sa totalité et selon la stadification, d'autres interventions peuvent être nécessaires comme l'exérèse du ganglion sentinelle ou un curage ganglionnaire.

3.1.1 Exérèse élargie

Lorsqu'une exérèse initiale a été effectuée mais non suffisante selon les recommandations liées à l'indice de Breslow, une exérèse élargie ou une reprise d'exérèse est nécessaire. Le chirurgien enlève une bande de tissu plus ou moins large autour de la première cicatrice. Il s'agit d'une marge de sécurité qui a pour objectif d'éliminer d'éventuelles micro-métastases locales qui pourraient se propager par voie hémotogène. Des recommandations concernant la taille des marges d'exérèse latérales ont été établies à partir de données de différents essais (Guillot et al. 2016) :

- Mélanome *in situ* : marge de 0.5 cm
- Mélanome 0.1 à 1 mm : marge de 1 cm
- Mélanome 1.1 à 2 mm : marge 1 à 2 cm
- Mélanome > 2 mm : marge de 2 cm

Concernant la profondeur d'exérèse, les experts recommandent de réaliser une exérèse jusqu'au fascia tout en le respectant.

Dans le mélanome de Dubreuilh *in situ*, une marge de 1 cm est recommandée car une marge de 5 mm est jugée insuffisante. Lorsque cette marge de 1 cm ne peut être respectée pour des raisons anatomiques et fonctionnelles, une marge réduite de 5 mm peut être effectuée sous couvert d'un contrôle histologique des berges. Dans certains cas comme les mélanomes des extrémités (doigts, orteils), une exérèse est techniquement impossible et donc une amputation est nécessaire.

3.1.2 Exérèse du ganglion sentinelle

L'exérèse du ganglion sentinelle est l'intervention consistant à retirer un ou plusieurs ganglions lymphatiques situés dans la zone de drainage du mélanome. Ce ganglion est le premier à recevoir la lymphe de la tumeur et c'est le ganglion le plus exposé à contenir des métastases de la tumeur primaire. Le principe de cette technique est l'injection d'un traceur radioactif ou d'un colorant bleu dans la zone de la tumeur. Le chirurgien, lors de l'intervention, suit la coloration bleue ou détecte la radioactivité. Une fois identifié, le ganglion est retiré, et envoyé à analyser. Cette intervention est recommandée à partir du stade IIA (8e édition de l'AJCC) et peut être utilisée en option au stade IB (Bernard et al. 2018). Elle permet, lorsque le ganglion sentinelle est négatif, d'éviter un curage ganglionnaire.

3.1.3 Curage ganglionnaire

Le curage ganglionnaire est a pour but d'enlever les cellules mélaniques tumorales qui se sont propagées jusqu'aux ganglions lymphatiques situés dans la zone de drainage du mélanome. Il permet, également, de préciser l'évolution de la maladie et ainsi de contribuer au choix des traitements adjuvants à la chirurgie. En fonction de la localisation du mélanome, les chaînes ganglionnaires enlevées ne sont pas les mêmes. Si le mélanome se situe sur le bras ou sur la partie supérieure du tronc, le chirurgien enlève les ganglions axillaires (aisselle). S'il se situe sur un membre inférieur ou sur la partie inférieure du tronc, les ganglions inguinaux (l'aïne) sont concernés. Pour finir, si le mélanome est situé sur la tête, le cou ou la partie supérieure du tronc, on enlève les ganglions cervicaux (cou). Cette intervention est effectuée sous anesthésie générale et a pour but de retirer le plus grand nombre de ganglions lymphatiques de la zone de drainage.

Le curage ganglionnaire est recommandé à partir du stade IIIA (8e édition de l'AJCC) et surtout en cas de ganglion sentinelle positif (Bernard et al. 2018).

3.2 L'immunothérapie

L'immunothérapie est le traitement de diverses maladies par la modification de l'activité du système immunitaire. Dans le cas du mélanome, l'immunothérapie aura pour but de stimuler les défenses immunitaires de l'organisme contre les cellules cancéreuses. Deux types de molécules sont utilisés : les anticorps monoclonaux et l'interféron alpha.

3.2.1 Interféron alpha2a (ROFERON-A®)

Les interférons sont une famille de petites molécules protéiques, produits et sécrétés par les cellules en réponse à des infections virales ou à différents inducteurs synthétiques et biologiques. Plusieurs études suggèrent que les interférons sont responsables de l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par des virus, de la suppression de la prolifération cellulaire, d'une augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages et d'une augmentation de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes pour les cellules cibles. Ces activités, individuellement ou dans leur ensemble, pourraient contribuer aux effets thérapeutiques des interférons car leurs mécanismes d'action ne sont pas encore connus.

Le ROFERON-A® a démontré qu'il possédait de nombreuses propriétés de l'interféron alfa naturel humain. Son mécanisme d'action n'est pas encore connu mais dans certaines cellules tumorales, on observe une diminution significative de la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines (VIDAL 2019g).

Il s'agit d'une solution injectable en sous cutanée (SC) à 3 MUI/0.5ml présentée en seringue préremplie. Il dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le traitement mélanome cutané de stade II sans atteinte ganglionnaire, ni extension cutanée après exérèse chirurgicale et est utilisé à faible dose. Bien qu'il possède une AMM dans le mélanome cutané, il est rarement utilisé. La posologie est de trois injections de 3 MUI par semaine pendant 18 mois, en commençant au plus tard 6 semaines après l'exérèse chirurgicale. En cas d'intolérance, la posologie peut être diminuée à 1.5 MUI trois fois par semaine.

Les effets indésirables les plus souvent observés sont une asthénie, un syndrome pseudo-grippal avec des nausées, des vomissements, des céphalées, des myalgies, des frissons et de la fièvre. On observe une toxicité hématologique où toutes les lignées cellulaires sont touchées. De plus, des troubles métaboliques peuvent survenir 3 à 12 mois après le début du traitement qui se manifestent par des troubles glycémiques et une dysthyroïdie. D'autre part, des manifestations psychiatriques sévères telles que des dépressions, des idées suicidaires, des tentatives de suicide peuvent apparaître chez les patients ayant ou non des antécédents psychiatriques (Slimano et al. 2016).

Il existe un autre interféron alpha, l'interféron alpha 2b (INTRONA®), avec une AMM en traitement adjuvant chez les patients dont la rémission a été obtenue par chirurgie et considérés comme à haut risque de rechute mais ce traitement semble peu utilisé car il n'apparaît pas dans les recommandations.

3.2.2 Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont des anticorps produit par un clone de cellule (groupe de cellules identiques à la cellule mère dont elles sont issues). Les anticorps de l'organisme sont fabriqués par des cellules qui dérivent des lymphocytes B : les plasmocytes, en réponse à un antigène. Le lymphocyte se multiplie pour former des clones qui produisent des anticorps monoclonaux strictement identiques entre eux et spécifiques à un antigène. Le processus de fabrication des anticorps monoclonaux est à retrouvé en Annexe 3. Ces anticorps sont utilisés à des fins diagnostiques ou thérapeutiques et dans ce cas échéant, dans le traitement du mélanome cutané.

3.2.2.1 Anticorps monoclonaux anti-CTLA-4 : Ipilimumab (YERVOY®)

L'antigène CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) est l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques ou T CD8+. CTLA-4 est une protéine présente à la surface des lymphocytes T permettant de réguler leur activité. Elle interagit avec le récepteur B7 située à la surface des cellules présentatrices de l'antigène afin de transmettre un signal d'inactivation vis-à-vis du lymphocyte T.

Son rôle physiologique est de limiter l'activation du système immunitaire (prévention de l'auto-immunité) en inhibant la production d'IL2 (InterLeukine 2) et en bloquant la progression du cycle cellulaire. Lorsqu'une tumeur grandit, les lymphocytes T régulateurs freinent l'activité des lymphocytes T cytotoxiques car il y a une activation de certaines cibles clés comme la protéine CTLA-4. Si elle est présente en grand nombre, cette protéine retarde ou freine l'action des lymphocytes T cytotoxiques.

Le YERVOY® en bloquant l'attachement de la protéine CTLA-4 au récepteur B7 va lever le frein associé à une immunotolérance vis-à-vis des cellules tumorales et donc maintenir le rôle anti tumoral des lymphocytes T cytotoxiques CD8+.

Le YERVOY® est indiqué dans le traitement des mélanomes de stades III non résecable et de stade IV métastatique chez l'adulte. Il n'est plus recommandé, depuis juin 2018, chez l'adolescent (12-17 ans) en raison d'effets indésirables graves survenus (HAS 2018). Selon l'HAS, les adolescents possèdent une mauvaise tolérance au traitement par rapport aux adultes. Sa place dans la thérapeutique est en traitement de 2e ligne lorsqu'il n'y a pas de mutation de BRAF. Il peut être proposé dans cette indication en première ligne en association avec le nivolumab (OPDIVO®), un anti-PD1. Il se place aussi en 3e ligne en présence de mutation de BRAF.

Ce médicament fait partie de la réserve hospitalière. Il se présente sous forme de solution à diluer pour perfusion à 5mg/ml en flacon de 10 ml et 40ml. Il s'administre à la dose de 3mg/kg en perfusion intraveineuse sur une période de 90 minutes en respectant un intervalle de trois semaines entre deux doses et pour un traitement total de quatre injections. Lorsqu'il est associé au nivolumab (anti-PD1), la posologie recommandée est identique en association avec 1 mg/kg de nivolumab administrée en intraveineux pendant 30 minutes toutes les trois semaines pour les 4 premières doses. Ensuite, une deuxième phase débute où le nivolumab est administré seul en intraveineux à 240 mg toutes les deux semaines ou à 480 mg toutes les quatre semaines. Entre ces deux phases, une pause thérapeutique de trois semaines et de six semaines sont à respecter en fonction du rythme d'administration choisi. Cette association doit être poursuivie tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement.

Les effets indésirables les plus fréquents de l'ipilimumab sont des troubles gastro-intestinaux (46%), cutanés (42 à 44%) et endocriniens (1 à 8%). On retrouve une baisse de l'appétit (27 à 30%), vomissements, nausées (18 à 22%), rash (18%), prurit, éruptions maculo-papuleuses, asthénie, réaction au site d'injection, fièvre. Certains effets indésirables comme des diarrhées avec des colites sévères et potentiellement une perforation de la paroi digestive, une hépatotoxicité, une hypopituitarisme sévère, une nécrolyse épidermique toxique ou un syndrome de Guillain-Barré sont parfois graves (de grades 3 et 4) dans 1 à 5% des cas et peuvent nécessiter un traitement par corticoïdes ou immunosuppresseurs (Gaudy-Marqueste, Monestier, et Grob 2016), (VIDAL 2019i).

3.2.2.2 Anticorps monoclonaux anti-PD1: Nivolumab (OPDIVO®) et Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

PD-1 (Programmed Death 1) est un récepteur exprimé sur certains lymphocytes. C'est un régulateur négatif de l'activité des lymphocytes T. Ses principaux ligands PD-L1 (Programmed Cell Death 1-Ligand) et PD-L2 sont exprimés sur les cellules présentatrices d'antigène et peuvent être exprimés par les cellules tumorales. La liaison des ligands au récepteur provoque l'inactivation des lymphocytes T au sein des tissus y compris des métastases. Les anticorps monoclonaux anti-PD1 bloquent l'interaction entre le récepteur PD-1 et son ligand en se liant au récepteur PD-1. Par conséquent, le rétrocontrôle négatif sur les cellules T est levé afin de restaurer leur activité anti-tumorale.

Deux molécules : le Nivolumab (OPDIVO®) et le Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ont l'AMM en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome cutané métastatique et/ou non résecable (stades III inopérable et IV). Leur place dans la prise en charge thérapeutique est dans le traitement de première ligne en absence de mutation de BRAF et en deuxième ligne en présence de mutation de BRAF. Ces anticorps anti-PD1 sont aussi indiqués en première ligne en présence de mutation de BRAF lorsque le mélanome évolue lentement (Société Française de Dermatologie et INCA 2017). Le Nivolumab possède également une AMM en monothérapie dans le traitement adjuvant dans le mélanome de stade III (atteintes des ganglions lymphatiques).

Le Pembrolizumab est utilisé dans cette dernière indication dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) car à l'heure actuelle, le laboratoire fabricant n'a pas fait la demande d'une extension d'AMM (ANSM 2018a). Il n'existe pas d'argument pour privilégier un anti-PD1 par rapport à l'autre dans le traitement adjuvant de mélanome de stade III (Bernard et al. 2018). Le Nivolumab possède également une indication en association avec l'Ipilimumab (YERVOY®) (cf. partie 2, chapitre 3.2.2.1 "Anticorps monoclonaux anti-CTLA-4").

Le Nivolumab (OPDIVO®) se présente en solution à diluer pour perfusion en IV à 10mg/mL, il est commercialisé en flacon de 4 mL ou de 10 mL. En monothérapie, sa posologie recommandée est de 240 mg en perfusion IV pendant 30 minutes toutes les deux semaines ou de 480 mg en perfusion IV pendant 60 minutes toutes les quatre semaines tant que l'efficacité du traitement est observée. Il n'existe pas de différences cliniques significatives en termes d'efficacité et de tolérance entre ces deux schémas thérapeutiques. La posologie recommandée, en tant que traitement adjuvant du mélanome, est de 3mg/kg administrée en perfusion IV pendant 60 minutes toutes les deux semaines. La durée maximale du traitement est de 12 mois.

Le Pembrolizumab (KEYTRUDA®) est commercialisé sous deux formes : en solution à diluer pour perfusion IV à 25mg/mL ou en poudre pour solution à diluer pour perfusion IV à 50 mg. Il est administré à la dose de 200 mg en perfusion IV pendant une durée de 30 minutes toutes les trois semaines tant que l'efficacité du traitement est observée.

Ces deux thérapies sont administrées exclusivement à l'hôpital. Le profil de tolérance de ces médicaments semble meilleur que celui de l'Ipilimumab (anticorps anti-CTLA-4). Les effets indésirables les plus fréquents sont la fatigue et le prurit. Comme pour l'Ipilimumab des effets immunologiques parfois sévères sont possibles comme réactions liées à la perfusion, des pneumopathies, des colites, des hépatites, des atteintes rénales, des problèmes endocriniens (hypo/hyperthyroïdie, insuffisance surrénale, hypophysite, diabète), des rashes sévères (nécrolyse épidermique toxique), etc... (VIDAL 2019f), (VIDAL 2019c).

3.3 Les thérapies moléculaires ciblées

Depuis quelques années, les thérapies ciblées ont révolutionné la prise en charge de certains cancers dont le mélanome. Ces thérapies bloquent à un niveau précis le développement de la cellule tumorale. Nous savons que le mélanome est une tumeur complexe et variée sur le plan moléculaire car on y retrouve de nombreuses mutations (*BRAF*, *NRAS*, *c-kit*, etc...). Le statut moléculaire du mélanome peut varier au cours du temps dans une même métastase, d'une métastase à une autre, et également au sein de la même métastase.

3.3.1 Inhibiteurs de protéine kinase BRAF

L'oncogène *BRAF* code pour la protéine B-RAF, qui active la voie de signalisation des MAP kinases. La mutation de ce gène rend la protéine constitutivement active. L'inhibition de la protéine kinase BRAF inactive cette voie permettant la prolifération de la tumeur (Figure 44). De plus, on retrouve dans le mélanome, une fréquence des mutations de *BRAF* très élevée (environ 50 %).

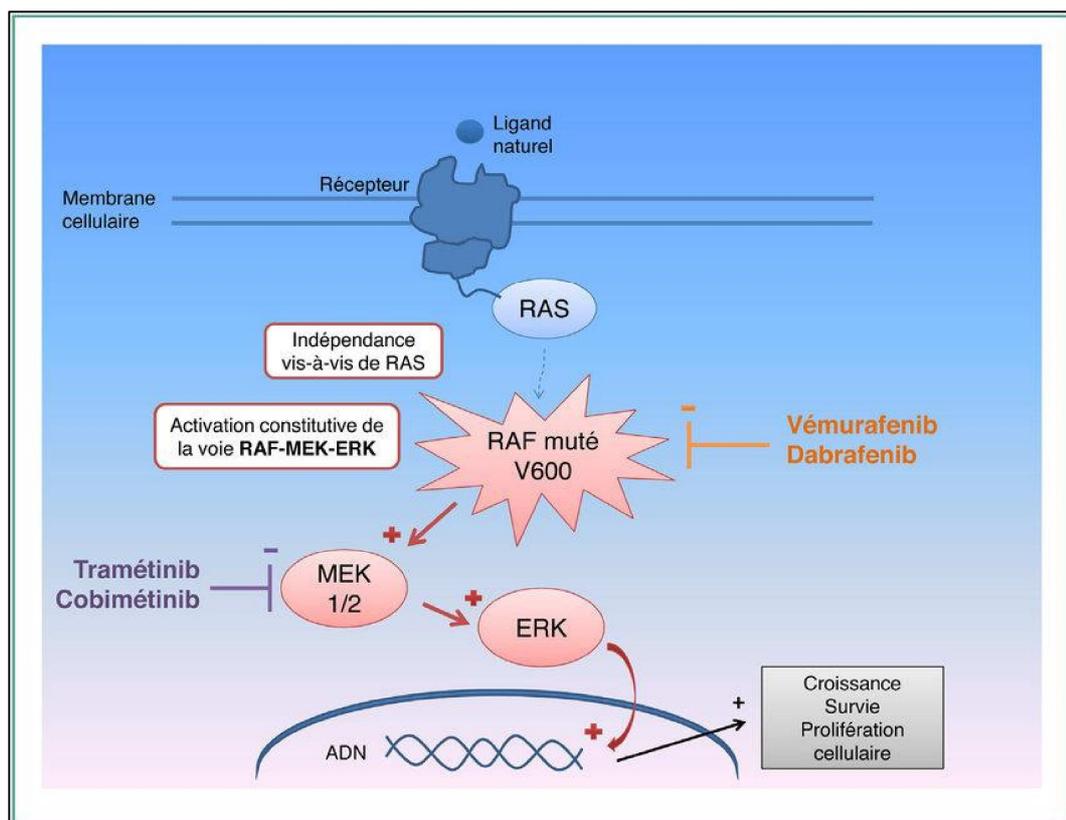


Figure 44 : Représentation schématique de la voie des MAP kinases lors la mutation de RAF et des sites d'action des inhibiteurs de kinases (Slimano et al. 2016)

Deux molécules ont l'AMM dans le mélanome cutané : le Vemurafenib (ZELBORAF®) et le Dabrafenib (TAFINLAR®). Ces médicaments sont indiqués dans le traitement du mélanome cutané non résecable et/ou métastatique (stades III non résecable et IV) porteur d'une mutation de BRAF V600 et dans le traitement adjuvant du mélanome de stade III (atteinte des ganglions lymphatiques) porteur d'une mutation de BRAF V600 après résection complète. Pour ces deux indications, les inhibiteurs de BRAF sont associés à des inhibiteurs de MEK. Le Vemurafenib (ZELBORAF®) est associé au Cobimetinib (COTELLIC®) et Dabrafenib (TAFINLAR®) au Trametinib (MEKINIST®). D'après les experts, il n'existe aucun élément permettant de privilégier une association dans ces indications. Ces traitements se placent, selon les recommandations, en traitement de première ligne dans les mélanomes de stades III inopérable et IV en présence de mutation de *BRAF* et dans cette même indication en traitement de deuxième ligne, si le traitement de première ligne est un anti-PD1.

La monothérapie par un anti-BRAF n'est plus recommandée, sauf en cas de contre-indication aux anti-MEK (cardiaque, ophtalmologique ou intolérance) car la bithérapie donne de meilleurs résultats (Société Française de Dermatologie et INCA 2017). En effet, on observe une amélioration de la survie sans récurrence (9.4 mois versus 5.8 mois), un taux de réponses plus important (76 % versus 50 %), le doublement de la durée de réponse (24 mois versus 6 à 12 mois) (Gaudy-Marqueste, Monestier, et Grob 2016). Ces résultats sont dus à l'émergence plus rapide de mécanismes de résistance dans les traitements en monothérapie par un anti-BRAF. Parmi, ces mécanismes de résistance, on retrouve des mécanismes génétiques avec acquisition de mutations, des amplifications ou des délétions de gène (*NRAS*, *MEK*) de la voie des MAP kinases ou d'une autre voie alternative comme la voie des PI3K-AKT (cf. Figure 35 : Les trois voies de signalisation majeures impliquées dans le développement des mélanomes), et des mécanismes non génétiques comme des activations de certains récepteurs d'hormones de croissance (EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor).

Le Vemurafenib (ZELBORAF®) et le Dabrafenib (TAFINLAR®) sont des thérapies disponibles en pharmacie de ville. Le Vemurafenib se présente sous forme de comprimé pelliculé dosé à 240 mg et le Dabrafenib sous forme de gélule dosée à 50 et 75 mg. La posologie recommandée du ZELBORAF® est de 960 mg deux fois par jour soit une dose quotidienne totale de 1920mg. La posologie peut être adaptée en fonction de la survenue de certains effets indésirables. La posologie pourra ainsi être réduite jusqu'à 480 mg deux fois par jour. Certains de ces effets pourront conduire à un arrêt du traitement. Ce traitement doit être continué tant qu'un bénéfice thérapeutique existe. La posologie recommandée du TAFINLAR® est de 150 mg deux fois par jour soit 300 mg. Comme pour le ZELBORAF®, la posologie du TAFINLAR® peut être adaptée selon l'apparition d'effets indésirables jusqu'à 50mg deux fois par jour.

Les effets indésirables les plus fréquents des anti-BRAF sont des arthralgies, des nausées, des diarrhées, des céphalées, des réactions de photosensibilité, une alopecie progressive, des éruptions cutanées et de la fatigue. Parmi les effets indésirables cutanés, on retrouve un prurit, des érythèmes maculo-papuleux, des éruptions acnéiformes, un syndrome main-pied. Ces thérapies provoquent l'apparition de carcinomes épidermoïdes, de lésions mélanocytaires (naevus et mélanome) mais aussi des problèmes ophtalmologiques comme des uvéites et des occlusions de la veine de la rétine. Des réactions graves d'hypersensibilité sont également rapportées.

L'association des inhibiteurs de BRAF avec des inhibiteurs de MEK module la fréquence de certains indésirables. En effet, avec ces associations, on observe une diminution de la fréquence de certains effets indésirables (photosensibilité, hyperkératose, apparition de carcinomes épidermoïdes. Elles augmentent, également, la fréquence de certains effets indésirables (digestifs, hépatiques, fièvre) (VIDAL 2019j), (VIDAL 2019h).

3.3.2 Inhibiteurs de protéine kinase MEK

Les protéines kinases MEK1 et MEK2 font parties de la voie de signalisation cellulaire des MAP-kinases (cf. figures 35 et 44). Ces protéines kinases, une fois activées par BRAF, activent respectivement ERK1 et ERK2 et par conséquent activent la prolifération cellulaire.

Deux inhibiteurs des protéines kinases MEK : Cobimetinib (COTELLIC®) et Trametinib (MEKINIST®), ont l'indication en association avec un inhibiteur de protéine kinase BRAF dans le traitement du mélanome cutané métastatique ou non résectable porteur de mutation de BRAF et dans le traitement adjuvant après résection complète du mélanome de stade III. Ils sont recommandés en traitement de première ligne dans les mélanomes de stade III inopérables et de stade IV en présence de mutation de BRAF et dans cette même indication en traitement de deuxième ligne, si le traitement de première intention est une immunothérapie par anti-PD1. Le Vemurafenib (ZELBORAF®) est associé au Cobimetinib (COTELLIC®) et Dabrafenib (TAFINLAR®) au Trametinib (MEKINIST®). Toutes ces thérapies moléculaires ciblées sont disponibles en pharmacie de ville.

Le Cobimetinib (COTELLIC®) se présente sous forme de comprimé dosé à 20 mg. La dose recommandée de COTELLIC® est de 60 mg une fois par jour suivant un cycle de 28 jours. La posologie journalière de 60 mg est administrée pendant 21 jours successifs suivie d'une pause thérapeutique de 7 jours. La thérapie peut être interrompue ou la posologie modifiée (jusqu'à 20mg par jour) à cause de la survenue d'effets indésirables graves (hémorragies intracérébrales et digestives, rhabdomyolyse, dysfonctions ventriculaires gauches, pneumopathies, troubles de la vision, rétinopathie).

Le Trametinib (MEKINIST®) se présente sous forme de comprimé dosé à 0.5 mg et 2 mg. La posologie recommandée est de 2 mg en une prise par jour. Comme pour le Cobimetinib, des adaptations posologiques peuvent être nécessaire en fonction de la survenue d'effets indésirables graves (dysfonctions ventriculaires gauches, troubles visuels, pneumopathie). Ces traitements devront être poursuivis tant que des bénéfices thérapeutiques sont visibles. Dans le traitement adjuvant du mélanome cutané de stade III, la durée de traitement recommandée est de 12 mois.

Les effets indésirables des inhibiteurs de MEK sont des rashes, des éruptions acnéiformes, des diarrhées, des œdèmes périphériques, des troubles ophtalmiques (choriorétinopathie, décollement rétinien), une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et de l'hypertension artérielle (VIDAL 2019d), (VIDAL 2019a).

3.4 La chimiothérapie

3.4.1 Généralités

La chimiothérapie est un traitement systémique ayant pour but de détruire ou d'empêcher la multiplication des cellules cancéreuses. Elle agit en bloquant la prolifération des cellules cancéreuses en agissant sur la synthèse d'ADN indispensable à la duplication des cellules. La particularité de ce traitement est l'action de la chimiothérapie sur toutes les cellules capables de se diviser, cancéreuses ou non. Son efficacité est liée à la plus faible résistance des cellules cancéreuses par rapport aux cellules saines. Les cellules saines ayant le plus grand risque d'être détruites sont celles qui se développent rapidement comme les cellules sanguines, les muqueuses buccales, œsophagiennes et intestinales. La chimiothérapie provoque de nombreux effets indésirables liés à la non-sélectivité de cibles comme des modifications de la formule sanguine (diminution des leucocytes, hématies, plaquettes), des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, constipation, mucites), alopecie, fatigue, etc... .

La majorité des chimiothérapies est administrée par voie intraveineuse mais il existe un essor des formes orales. La chimiothérapie est administrée en cycles. Chaque période de traitement est suivie d'une période de repos thérapeutique permettant la récupération des lignées cellulaires saines affectées par le ou les traitements. Ces perfusions sont effectuées à l'hôpital, elles peuvent être irritantes, et difficiles à réaliser lorsque les cycles s'enchaînent à cause de la fragilité des veines. C'est pourquoi les médecins ont de plus en plus recouru à la pose de chambre implantable.

Celle-ci est composée d'un petit boîtier avec une membrane et d'un cathéter. Ce dispositif est inséré sous la peau lors d'une intervention chirurgicale et sous anesthésie locale. Le boîtier est placé en haut du thorax et le cathéter dans la veine cave supérieure (Figure 45).



Figure 45 : Schéma et placement d'une chambre implantable (Institut National du Cancer 2016d)

A chaque cycle de chimiothérapie, les médicaments sont injectés directement dans la chambre implantable par la membrane à travers la peau. Cette chambre est conservée pendant toute la durée du traitement et permet au patient d'avoir une activité physique normale. A la fin du traitement, le dispositif est enlevé par une autre intervention chirurgicale.

La chimiothérapie représente la base du traitement du mélanome métastatique, mais du fait de sa faible efficacité et de l'essor, depuis quelques années, des nouvelles thérapies comme l'immunothérapie et les thérapies moléculaires ciblées, elle est toujours utilisée en cas d'échec de ces nouvelles thérapies. La chimiothérapie est reléguée en traitement de troisième ligne dans le traitement du mélanome métastatique et non résecable (stade III inopérable et stade IV) (Société Française de Dermatologie 2018), (Société Française de Dermatologie et INCA 2017), (Bernard et al. 2018).

De nombreuses molécules sont utilisées dans le traitement du mélanome, nous ne parlerons que de celles qui ont une AMM dans cette maladie. La molécule de référence et historique est la Dacarbazine (DETICENE®). D'autres molécules de la famille des Nitroso-urée (Carmustine, Fotémustine et Lomustine) sont également indiquées. Ces médicaments peuvent être utilisés en monochimiothérapie ou en polychimiothérapie.

3.4.2 Dacarbazine (DICETENE®)

La Dacarbazine (DICETENE®) est un antinéoplasique cytostatique agissant comme alkylant. Les agents alkylant agissent en formant des liaisons covalentes avec les nucléotides de la chaîne d'ADN. Ces liaisons bloquent la réplication de l'ADN et la transcription des ARNs, nécessaires à la division cellulaire, essentielles à la survie et à l'extension des cellules cancéreuses.

La Dacarbazine (DICETENE®) est disponible à l'hôpital et se présente sous forme de poudre à reconstituer pour solution pour perfusion dosé à 100mg. La posologie en monothérapie est de 2.4 à 4.5 mg/kg et par jour pendant 4 à 5 jours toutes les 3 à 4 semaines. En polychimiothérapie, elle est de 250 mg/m² et par jour pendant 5 jours toutes les 3 à 4 semaines (VIDAL 2019b).

3.4.3 Nitroso-urées

Les Nitroso-urées sont une famille d'antineoplasiques agissant comme agents alkylants. Les molécules ayant l'indication dans le traitement du mélanome cutané sont la Fotémustine (MUPHORAN®), la Carmustine (BICNU®) et la Lomustine (BELUSTINE®). Leur avantage est leur grande liposolubilité permettant une bonne diffusion à travers la barrière hémato-encéphalique, par conséquent le traitement des localisations cérébrales de métastases.

La Fotémustine (MUPHORAN®) se présente sous forme de poudre à reconstituer pour perfusion. Elle est dosée à 208 mg par flacon. En monochimiothérapie, la posologie usuelle est de 100 mg/m² dans un traitement en deux phases : une phase d'attaque comprenant trois administrations consécutives à une semaine d'intervalle, suivies d'un repos thérapeutique de 4 à 5 semaines puis une phase d'entretien avec une administration toutes les 3 semaines.

La Fotémustine peut être associée à la Dacarbazine (DICETENE®) en polychimiothérapie. L'administration simultanée des deux molécules doit être évitée. Le schéma thérapeutique garde les différentes phases précédentes avec une phase d'attaque avec une administration de Fotémustine aux jours 1 et 8 et de Dacarbazine aux jours 15, 16, 17 et 18 suivies de 5 semaines de repos thérapeutique puis d'une phase d'entretien toutes les 3 semaines avec administration de Fotémustine au jour 1 et de Dacarbazine aux jours 2, 3, 4 et 5 (VIDAL 2019e).

La Carmustine (BICNU®) se présente en poudre à reconstituer pour perfusion, à 100mg par flacon. Sa posologie usuelle est de 150 mg/m² injectée toutes les 6 semaines (ANSM 2019a).

La Lomustine (BELUSTINE®) se présente sous forme de gélule dosée à 40 mg. La posologie en monochimiothérapie est de 100 à 130 mg/m² en une seule prise toutes les 6 semaines ou de 75 mg/m² en une seule prise toutes les 3 semaines. En polychimiothérapie, la posologie usuelle est de 70 à 100 mg/m² toutes les 6 semaines (ANSM 2019b).

3.5 La radiothérapie

La radiothérapie est une technique médicale qui utilise des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses en dirigeant précisément ces rayonnements sur la zone à traiter tout en préservant du mieux possible les tissus environnants. Les rayonnements ionisants sont des faisceaux de particules qui vont transporter de l'énergie afin d'endommager l'ADN des cellules cibles. Cette énergie est exprimée en gray (Gy), un Gy correspondant à une énergie de 1 joule absorbée dans une masse de 1kg. La durée et le nombre de séances varient selon la zone à traiter et la technique utilisée.

Dans le mélanome, la radiothérapie est utilisée comme traitements adjuvants à la chirurgie dans les mélanomes de stade III (ganglionnaires) chez les patients à haut risque de récurrence locale (présence d'une rupture capsulaire, un nombre de ganglions positifs supérieurs à 3 ou de ganglion de plus de 3 cm de diamètre)(Guillot et al. 2016). Ces techniques sont utilisées afin de soulager les symptômes de métastases osseuses ou cutanées, et dans le traitement des métastases cérébrales en association avec l'immunothérapie et les thérapies moléculaires ciblées.

Lors de ces associations, il faut interrompre les inhibiteurs de la voie des MAP-kinases 3 jours avant et après une radiothérapie conventionnelle et 1 jour avant et après une radiothérapie stéréotaxique (Société Française de Dermatologie et INCA 2017).

4 Le suivi post-thérapeutique

L'instauration d'un suivi médical, après les traitements initiaux, à intervalles réguliers, est essentielle pour tous les patients traités dans le mélanome cutané. En effet, le risque de développer un second cancer (second mélanome cutané ou une autre tumeur maligne de la peau) après un mélanome cutané est supérieur à celui de la population générale. Quant au risque de récurrence, il est corrélé avec la stadification du mélanome cutané (cf. partie 2, chapitre 1.2.3).

Les objectifs du suivi sont donc de détecter les signes d'une éventuelle récurrence de la maladie (locale ou métastase), l'apparition d'un autre cancer cutané ou d'un second mélanome afin de les traiter le plus rapidement possible. Il s'agit, aussi de rappeler les techniques d'auto-détection, les consignes de photoprotection et de mettre en œuvre les soins de support pour préserver ou rétablir la qualité de vie du patient. Le suivi est assuré en règle générale par un dermatologue en lien avec le médecin traitant du patient.

Le suivi post-thérapeutique du mélanome se compose d'une association de divers examens comme l'examen clinique de tout le tégument et des aires ganglionnaires, des examens d'imagerie médicale (échographie, Scanner, IRM) et de conseils (photoprotection). La SFD avec l'HAS et l'INCA ont soumis des recommandations pour le suivi post-thérapeutique en fonction de la stadification du mélanome cutané. Ces recommandations sont effectuées avec la 7^e édition de l'AJCC.

Les experts recommandent dans le suivi des mélanomes de stades IA et IB un examen clinique complet par un dermatologue deux fois par an pendant trois ans puis une fois par an durant toute la vie du patient. Ils estiment que le risque de récurrence à 5 ans varie entre 1 à 7 % au stade IA et de 18% au stade IB. Le risque de récurrence après 3 ans est inférieur à 5 %.

Au stade IIA et IIB, le risque de récurrence à 5 ans varie entre 22 et 40% avec une majorité des récurrences se produisant avant 3 ans. Pour cela, il est conseillé d'effectuer 2 à 4 examens cliniques complets par an pendant 3 ans puis une fois par an à vie. Une échographie ganglionnaire de l'aire de drainage du mélanome est à effectuer 2 à 4 fois par an pendant 3 ans.

Au stade IIC et IIIA, la SFD recommande un examen clinique complet 4 fois par an pendant 3 ans puis 2 à 4 fois par an pendant 2 ans puis 1 fois par an à vie. L'échographie ganglionnaire est recommandée 2 à 4 fois par an pendant 3 ans. Il peut également être effectué d'autres examens d'imagerie comme un scanner TAPC ou TEP Scan à un rythme d'une fois par an pendant 3 ans. A ces stades, le risque de récurrence à 5 ans est évalué entre 35 et 45 %.

Le risque de récurrence à 5 ans au stade IIIB et IIC varie de 42 à 51 % au stade IIIB et de 55 à 80% au stade IIC. La majorité des récurrences se produit la première année après le mélanome, puis le risque diminue progressivement pour être inférieur à 5 % après 3 ans. Les experts recommandent un examen clinique complet 4 fois par an pendant 3 ans puis 2 à 4 fois par an pendant 2 ans puis 1 fois par an à vie. Les patients effectuent des échographies ganglionnaires 4 fois par an pendant 3 ans et un scanner TAPC ou TEP Scan deux fois par an pendant 3 ans.

Pour les mélanomes de stade IV, le suivi post-thérapeutique est décidé au cas par cas en RCP (Société Française de Dermatologie et INCA 2017), (Guillot et al. 2016). Toutes les recommandations sont regroupées dans le tableau ci-dessous.

Recommandations de suivi post-thérapeutique du mélanome cutané stade I à IV					
Selon la 7e édition de l'AJCC		Stade IA-IB	Stade IIA-IIB	Stade IIC-IIIA	Stade IIIB-IIIC
Suivi post-thérapeutique	Examen clinique complet	- 2 fois/an, 3 ans - 1 fois/an, à vie	- 2 à 4 fois/an, 3 ans - 1 fois/an, à vie	- 4 fois/an, 3 ans - 2 à 4 fois/an, 2 ans - 1 fois/an, à vie	- 4 fois/an, 3 ans - 2 à 4 fois/an, 2 ans - 1 fois/an, à vie
	Dermoscopie				
	Echographie des aires ganglionnaires		2 à 4 fois/an, 3 ans	2 à 4 fois/an, 3 ans	4 fois/an, 3 ans
	Scanner TAPC ou TEP Scan				2 fois/an, 3 ans
	Education auto-dépistage				
	Photoprotection				
	Recommandé				
	En option				

5 Recherche en cours

A l'ère de la post-génomique, la recherche dans le mélanome cutané a révolutionné sa prise en charge thérapeutique grâce à l'essor de l'immunothérapie et des thérapies moléculaires ciblées. En effet, la compréhension des mécanismes de cancérisation a permis de développer ces nouvelles thérapies qui conduisent à de meilleurs résultats que les médicaments de chimiothérapie historiques.

A l'heure actuelle, de nombreuses pistes de recherche et de multiples essais thérapeutiques sont en cours afin d'étoffer l'arsenal thérapeutique contre ce cancer de mauvais pronostic dans les stades les plus avancés (Institut National du Cancer 2019c).

Une des pistes est la vaccination anti-tumorale spécifique. Son principe est d'identifier des antigènes cibles du mélanome, qui peuvent être soit des antigènes de différenciation mélanocytaire (tyrosinase, gp100, etc.), soit des antigènes spécifiques de la tumeur (MAGE-1 à 3), soit des protéines du soi surexprimées dans les tumeurs (P53), afin de les utiliser pour induire une réponse immunitaire spécifique active aboutissant au rejet des cellules tumorales (Gaudy-Marqueste, Monestier, et Grob 2016).

Une autre piste est l'utilisation de virus oncolytiques, génétiquement modifiés capables d'infecter sélectivement les cellules tumorales, de s'y reproduire et d'induire leur destruction tout en stimulant le système immunitaire. Aux Etats-Unis, la FDA (Food and Drug Administration) a approuvé un virus oncolytique : la T-VEC (Imlygic™) dans le traitement du mélanome cutané de stades IIIB, IIIC et IV ne pouvant pas être complètement retirée par la chirurgie. Ce traitement est injecté directement dans les tumeurs qui sont cutanées, sous cutanées ou dans les ganglions lymphatiques. T-VEC est fabriqué à partir d'un herpès virus (Melanoma Research Alliance, s. d.). Un essai clinique de phase 1 est en cours avec un autre virus oncolytique générant une forte activité anti-tumorale : le Pexa-Vec. En plus des effets décrits précédemment, le Pexa-Vec induit une surexpression de PD-L1 et PD-1. Dans cet essai, il est administré avec l'Ipilimumab (anti-CTLA-4) (La gazette du Laboratoire 2018), (Institut National du Cancer 2019b)

Un autre essai clinique de phases 1 et 2 associe un inhibiteur de BRAF avec APR-246, un ré-activateur de la protéine p53 mutée, qui a montré une efficacité anticancéreuse lors d'études précliniques. La protéine p53 (produit du gène *TP53*) contrôle diverses fonctions biologiques comme l'arrêt du cycle cellulaire, l'apoptose et le vieillissement cellulaire, et se trouve souvent inactivée par mutation dans les cellules tumorales (Institut National du Cancer 2019d).

Des chercheurs travaillent sur le PV-10, élaboré à partir d'un colorant, le rose de Bengale, qui a donné des résultats préliminaires sur le mélanome chez la souris. Le rose de Bengale est un colorant utilisé dans le passé pour évaluer la fonction hépatique et toujours utilisé en ophtalmologie pour dépister des lésions de la cornée. L'injection intra-tumorale de PV-10 permet de réduire la masse tumorale et d'activer le système immunitaire. Le PV-10 va s'accumuler dans les lysosomes et entraîner une nécrose cellulaire (Le Quotidien du Médecin 2013). Il est actuellement associé avec une chimiothérapie ou une thérapie virale oncolytique dans un essai clinique de phase 3 (Institut National du Cancer 2019c).

Un inhibiteur d'ERK 1 et 2 de la voie de signalisation des MAP-kinases est en cours d'étude dans un essai clinique de phase 1. Le LY3124996 associé avec d'autres agents anticancéreux a montré un potentiel thérapeutique lors d'études précliniques (Institut National du Cancer 2019a)

D'autres molécules sont en cours d'évaluation lors de divers essais cliniques. On retrouve l'évaluation de nouveaux anticorps anti-PD-L1, anti-CTLA-4, de nouveaux inhibiteurs de MEK, mais aussi des essais cliniques utilisant une association anti-BRAF et anti-MEK suivi d'une association d'immunothérapie (anti-PD1 et anti-CTLA-4), (Institut National du Cancer 2019e).

PARTIE 3 : LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE ET LA PREVENTION DU MELANOME CUTANE

Le pharmacien d'officine est le professionnel de santé spécialiste du médicament. Il assure de nombreuses missions (Ordre National des Pharmaciens 2011):

- Il assure la dispensation et le bon usage du médicament à usage humain et vétérinaire
- S'assure de la bonne compréhension du traitement et de la maladie par le patient
- Il réalise des adaptations galéniques ou des préparations magistrales et officinales
- Il répond aux attentes du public en matière de santé : conseil, premiers secours, orientation vers un autre professionnel de santé
- Il coopère avec les autres professionnels de la santé
- Il participe aux actions de santé publique, de prévention et de dépistage
- Il contribue aux dispositifs de sécurité sanitaire (pharmacovigilance, matériovigilance, alertes sanitaires)
- Il contribue à la continuité de l'accès du médicament 7 jours/7, 24 heures/24

Ce spécialiste du médicament est un professionnel de proximité puisqu'il existe plus de 22000 pharmacies réparties sur l'ensemble du territoire. Il est accessible et disponible sur de longues plages horaires sans rendez-vous et de nombreuses personnes passent les portes des officines chaque jour. Il s'agit d'un professionnel avec une formation scientifique et professionnelle solide, ayant une connaissance globale des patients (contexte familiale, socioprofessionnel, contact avec l'entourage, historique médicamenteux, etc ...), possédant une relation de confiance instaurée et une crédibilité auprès du public (Cespharm 2009),(Ipsos Santé 2008).

Pour toutes ces raisons, le pharmacien d'officine dispose d'une position stratégique dans la prise en charge et la prévention mélanome cutané.

1 Le pharmacien d'officine dans la prévention du mélanome cutané

La prévention regroupe un ensemble de mesures destinées à éviter ou à réduire le nombre ou la gravité d'une maladie. Une prévention de qualité cherche à éviter ce qui peut l'être, à toutes les étapes de l'apparition et du développement d'une maladie, c'est-à-dire à réduire l'impact de ses déterminants, repérer et agir sur sa phase initiale, prévenir les complications et les séquelles. On distingue, donc, la prévention primaire, secondaire, et tertiaire. La prévention primaire agit en amont de la maladie (action sur les facteurs de risque), la prévention secondaire agit à un stade précoce de l'évolution de la maladie (dépistage) et la prévention tertiaire agit sur les complications et les risques de récurrence d'une maladie, et se préoccupe de la réadaptation des patients atteints de cancer et de leur réinsertion sur le plan professionnel et social (Avril et Brondin 2002).

La prévention dans le mélanome cutané est essentielle car le nombre de mélanomes cutanés a plus que triplé en 25 ans entre 1980 et 2005. De plus, on sait que plus le mélanome est dépisté à un stade précoce, plus il y a de chances de rémission. Il a été estimé que 70% des mélanomes sont liés à des expositions excessives au soleil principalement des expositions intermittentes et intenses pendant l'enfance.

Les professionnels de santé, y compris le pharmacien, jouent un rôle important dans la prévention. La prévention primaire du mélanome consiste à lutter contre les divers facteurs de risque du mélanome. La prévention secondaire consiste à améliorer la précocité du dépistage du mélanome cutané. Le pharmacien peut s'y impliquer notamment en participant et en relayant les campagnes de sensibilisation et d'information, en transmettant des informations scientifiquement validées sur les moyens de prévention et sur les maladies, en ayant le soin de délivrer un message adapté et accessible au public, et en repérant les personnes à risque afin de les orienter vers un suivi ou consultation médicale.

1.1 Le pharmacien dans la prévention primaire

La prévention primaire est définie par l'OMS comme tout acte destiné à diminuer l'incidence d'une maladie dans une population, donc en réduisant le risque d'apparition de nouveaux cas. L'incidence d'une maladie est définie comme le nombre de nouveaux cas apparaissant dans une population au cours d'une période donnée. Agir en prévention primaire, c'est agir sur les déterminants de la santé : les comportements comme par exemple la consommation de tabac, et les conditions de vie ou d'environnement comme par exemple l'exposition au soleil. Donc son but est de diminuer l'impact des facteurs de risque sur la maladie.

En ce qui concerne le mélanome cutané, les facteurs de risque sont nombreux (cf. partie 1 chapitre 5 : "les facteurs de risque du mélanome"). Beaucoup d'entre eux sont des facteurs de risque constitutifs, propre à chaque individu et ne pouvant pas être réduit par la prévention primaire. Le seul facteur de risque auquel toute la population est exposée est l'exposition aux rayonnements ultraviolets qu'ils soient naturels ou artificiels. Le but de la prévention primaire aura pour objectif la réduction de ce risque en diffusant des informations sur les dangers des UV afin de changer et d'améliorer les comportements de la population face à ce risque, ainsi que de promouvoir les bons gestes préventifs.

1.1.1 La prévention primaire en France

1.1.1.1 Le soleil et bronzage dans la société : un marqueur social

Jusqu'à la fin du 19^e siècle, une peau blanche était gratifiée, et représentait le mode de vie des classes sociales les plus favorisées. Le bronzage était associé au travail extérieur, à la classe ouvrière, aux origines ethniques, et il était considéré comme un marqueur de classes sociales défavorisées. Avec la révolution industrielle et l'avènement des stations balnéaires au Second Empire, la peau blanche n'est plus considérée comme signe de richesse mais plutôt comme un indicateur de pauvreté et de mauvaise santé car, à cette époque, la classe ouvrière est déplacée des champs aux usines.

L'avènement des congés payés et le développement des loisirs marquent un renversement des comportements et des opinions vis-à-vis du bronzage. Il devient, progressivement, une norme esthétique, symbole de succès, de mode, de bonne santé, d'aisance financière et de réussite sociale. De plus, depuis les années 1980, une activité commerciale de bronzage par UV artificiels est créée pour répondre aux besoins de la société (Ménard C. et Thuret A. 2018), (Avril et Brondin 2002).

1.1.1.2 Les campagnes de prévention

De ce fait, depuis 1996, le ministère de la santé organise chaque année, en lien avec l'INPES et l'INCA, une campagne nationale d'informations sur les risques liés au soleil et aux UV artificiels. L'adoption des habitudes de prévention vis-à-vis de l'exposition aux UV est une recommandation du Plan Cancer 2009-2013 et du Plan Cancer 2014-2019. Ce dernier a pour objectif de renforcer la prévention de l'exposition aux UV.

Ces campagnes sont à destination de toute la population et ont comme objectif de délivrer un message simple et facile à retenir comme (cf. Figure 46) :

- Eviter l'exposition au soleil entre 12 et 16 heures
- Rechercher l'ombre
- Se protéger par le port de vêtements, chapeau, lunettes
- Protéger systématiquement les enfants dont la peau et les yeux sont particulièrement sensible
- Appliquer de la crème solaire à indice adaptée et de façon répétée tout au long de la journée
- Ne pas s'exposer aux UV artificiels délivrés par les cabines de bronzage

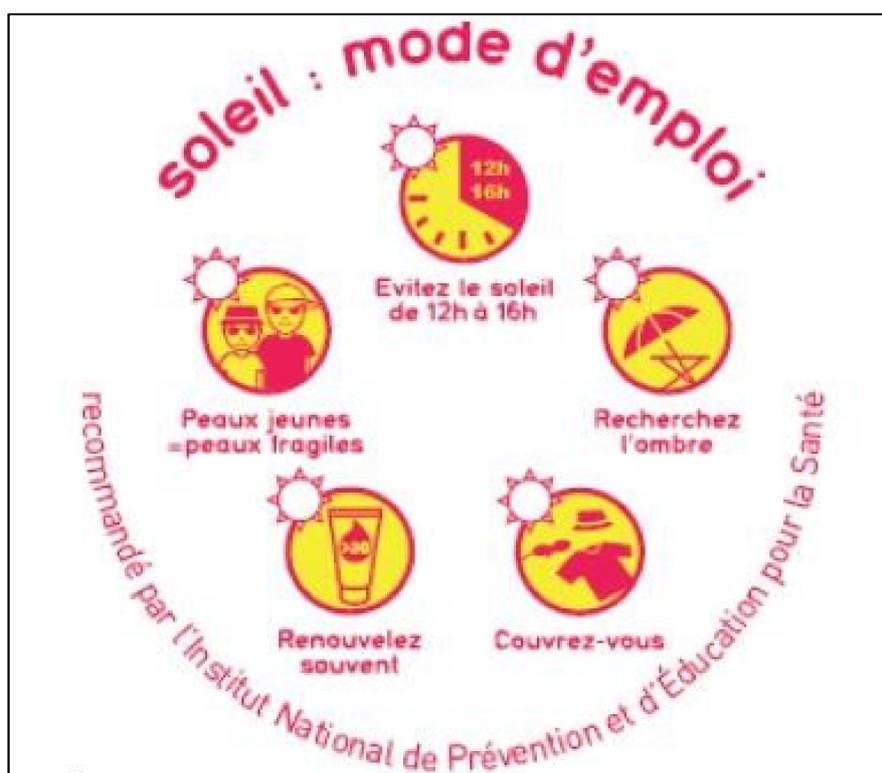


Figure 46 : Les cinq principaux conseils de prévention du risque solaire (Institut National du Cancer 2011)

Ces informations sont diffusées par de nombreux et de multiples moyens comme la télévision, la radio, internet, la presse, des affiches et des flyers disposées dans divers endroits (pharmacie, cabinet médical, pharmacie). Des exemples d'affiches et de flyers sont à retrouver en Annexe 4.

De plus, le site internet www.prevention-soleil.fr permet au grand public d'approfondir ses connaissances afin de comprendre les risques, d'apprendre les gestes de prévention et de lutter contre les idées reçues. Le pharmacien d'officine peut commander, gratuitement, ces nombreux supports sur le site internet du Cespharm (www.cespharm.fr).

Un autre programme de prévention contre les rayonnements UV existe sur le plan mondial. En effet, l'OMS, en 1992 a créé le programme INTERSUN ayant pour objectif d'animer la recherche sur les effets des rayonnements UV sur la santé, et de diffuser aux pays membres de l'OMS des informations et des recommandations de prévention des risques liés à ces expositions (Organisation Mondiale de la Santé 2006). Ce programme a promu l'utilisation de l'indice UV comme outil pédagogique de sensibilisation à la protection solaire. En France, l'association Sécurité Solaire (www.soleil.info), collaboratrice de l'OMS, transmet au grand public et aux médias les prévisions d'indice UV grâce à un réseau de capteurs (Sécurité Solaire 2019). L'indice UV exprime l'intensité du rayonnement UV solaire qui atteint la surface de la Terre. Sa valeur minimale est zéro. Plus il est élevé, plus le risque de lésions cutanées et oculaires est grand et moins il faut de temps pour qu'elles apparaissent.

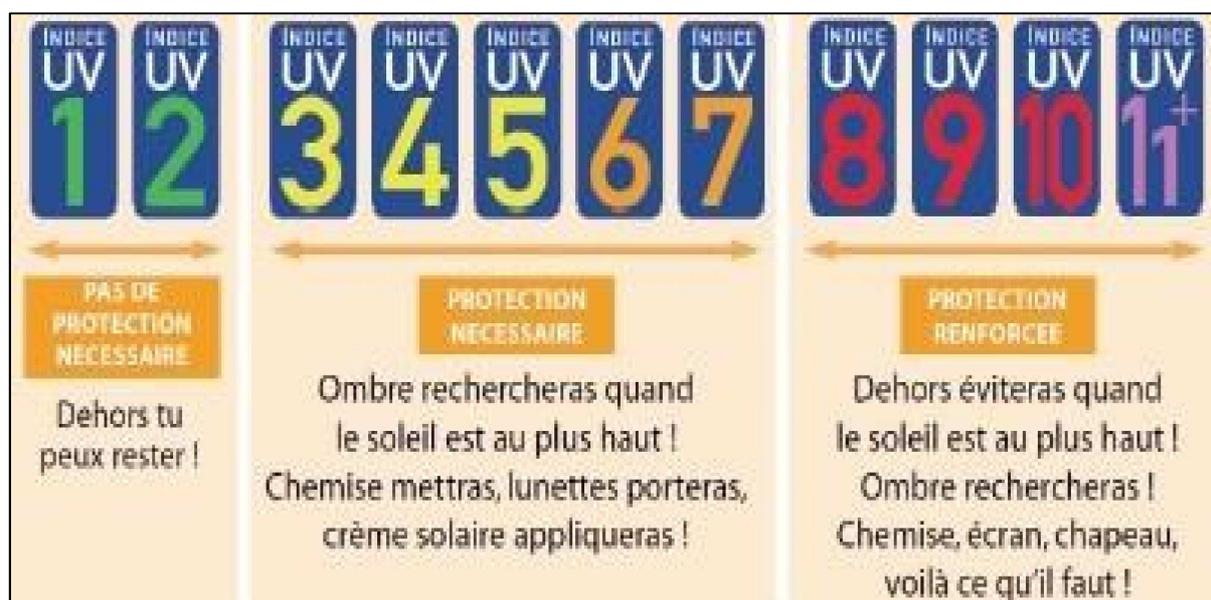


Figure 47 : Échelle des indices UV et mesures de prévention adaptées aux niveaux de risque encourus (Organisation Mondiale de la Santé 2002)

En Europe, l'indice UV atteint généralement des niveaux de l'ordre de 7 ou 8 en été, mais il peut dépasser 10 en haute montagne ou sous les tropiques. De plus, la réverbération due aux surfaces claires (sable, eau, neige) augmente l'intensité du rayonnement. Les facteurs influençant l'index UV sont exposés dans la partie 1, chapitre 5.1.1.2 "Les différents facteurs influençant le trajet des rayonnements UV sur la Terre".

L'association Sécurité Solaire n'est pas acteur que de l'indice UV. Elle est à l'origine d'un programme pédagogique intitulé "Vivre avec le soleil" qui se décline à l'école, dans les centres de loisirs et de vacances. Il forme les enseignants, les animateurs, les éducateurs et met à disposition des outils pédagogiques pour sensibiliser et prévenir le risque solaire dès le plus jeune âge (Sécurité Solaire 2019).

1.1.1.3 Impact des campagnes de prévention primaire sur la population française

Malgré ces campagnes de prévention, les données actuelles ne font pas ressortir une efficacité de la prévention solaire promue depuis plusieurs décennies. En effet, l'évolution des taux d'incidence, qui ont augmenté entre la période 1980 à 2012. Entre 2005 et 2012, les taux d'incidence ont, en moyenne, augmenté de 2.9% chez l'homme et de 1.7% chez la femme (Institut National du Cancer 2018).

D'après le Baromètre Cancer 2015 publié (Ménard C. et Thuret A. 2018), certaines fausses croyances sont toujours persistantes dans la population française. Les pratiques de photoprotection ne sont pas toujours appliquées, les conséquences des coups de soleil durant l'enfance sont minimisées. Seulement 60 % des personnes interrogées ont indiqué la plage horaire de 12 à 16 heures comme dangereuse pour s'exposer au soleil. 20 % des interrogés considèrent comme non dangereuses ce moment d'exposition. On observe, également, une différence en fonction des phototypes où les phototypes les plus élevés connaissent moins les heures dangereuses d'exposition (39 % pour phototype V versus 62 % pour les phototypes I et II). Pour les attitudes de protection vis-à-vis des expositions solaires lors d'une journée ensoleillée, 73% des personnes restent systématiquement ou souvent à l'ombre, 70% portent des lunettes de soleil, 69% évitent les heures les plus ensoleillées, 61% portent un T-shirt, 45% portent un chapeau ou une casquette, 40% utilisent de la crème solaire toutes les deux heures.

Ces attitudes préventives sont mieux respectées par les phototypes les plus fragiles (I et II). Pour les enfants de moins de 4 ans, 70% des parents indiquent utiliser comme mesure de prévention soit l'éviction solaire, soit la protection à l'aide de trois moyens associés (crème solaire, chapeau et T-shirt). Pour les moins de 15 ans, seulement 54 % des parents protègent leurs enfants de la même manière. Par contre pour les jeunes (15-24 ans), les attitudes de protection sont peu systématiques : seuls 27 % évitent les heures les plus ensoleillées, 22% restent à l'ombre, 15% mettent de la crème solaire toutes les deux heures, 25 % portent un T-shirt, 40% portent des lunettes de soleil et 18% un chapeau ou une casquette.

De plus, chez les personnes exposées au soleil à cause de leur activité professionnelle (agriculteurs, artisans, ouvriers, etc...) on observe des croyances erronées fortement présentes. En effet, 22% des personnes qui déclarent devoir travailler souvent ou systématiquement au soleil ont d'avantage de difficultés à mettre en œuvre les moyens de photoprotection. Plus de 50 % d'entre elles déclarent être mal informées sur les risques solaires, 50 % sont d'accord que les coups de soleil préparent la peau en la rendant moins vulnérable au soleil, 46 % adhèrent à l'idée que si les coups de soleil sont bien soignés dans l'enfance, ils sont sans conséquences à l'âge adulte, 57% déclarent que de mettre de la crème solaire une seule fois permet de s'exposer toute la journée.

Ces données nous indiquent qu'il y a encore beaucoup à faire dans le domaine de la prévention primaire et surtout dans certains domaines comme le milieu professionnel ou chez les enfants car on estime que 70% de l'exposition totale au soleil, pendant une vie humaine, se fait avant 17 ans (Dubertret 2006). Pourtant, dans cette enquête, 84% des personnes interrogées se déclarent bien informer sur les risques de cancers liés à l'exposition solaire et 96% partagent l'idée que s'exposer au soleil est une cause probable de cancer. Malgré la connaissance générale des mesures de protections, on assiste à la mauvaise application de ces mesures.

1.1.2 La photoprotection externe

Le pharmacien d'officine possède un rôle à jouer dans la photoprotection externe. La méthode la plus efficace pour se protéger du soleil est tout d'abord de l'éviter mais pour la plupart des personnes, cette méthode n'est pas envisageable. Il est donc important d'apporter des conseils pour que les personnes puissent profiter du soleil en toute sécurité. Pour cela, le pharmacien rappelle les risques solaires et les diverses techniques de prévention. Lors d'une vente de produit de protection solaire ou d'une consultation pour un coup de soleil ou autres, il ne doit pas hésiter à associer ou à rappeler ces conseils de prévention.

1.1.2.1 Les bons gestes face à l'exposition solaire

La photoprotection externe passe par de nombreux conseils simples, généraux et facilement applicables. On différencie les adultes et les enfants, qui doivent être mieux protégés car leur peau est plus fine et encore immature. Pour les adultes, il faut :

- Apprécier sa sensibilité personnelle (phototype) au soleil : peau mate, brune ou blanche, et pratiquer des expositions d'autant plus progressives que le phototype est clair
- Eviter le soleil pendant les heures les plus chaudes l'été (entre 12 et 16 heures). En pratique cela revient à ne pas s'exposer tant que la taille de son ombre portée sur le sol est inférieure à sa propre taille.
- Utiliser systématiquement la protection par les vêtements : chapeau à bord large, T-shirt, pantalon et ne pas oublier la protection oculaire (lunettes solaires)
- Se méfier des circonstances comportant un risque supplémentaire ou de fausse sécurité : vent frais, couverture nuageuse faible, sol réfléchissant, altitude
- Appliquer un produit de protection solaire (PPS) avant l'exposition solaire, de manière uniforme sur toutes les surfaces du corps découvertes et renouveler l'application toutes les deux heures et après chaque bain

- Utiliser des PPS performants adaptés à son phototype et aux conditions d'ensoleillement dont le but n'est pas de faire prolonger le temps total d'exposition ni de promouvoir un bronzage intense, mais de permettre une exposition raisonnable sans risque
- Préférer pour bronzer le soleil du matin ou de fin d'après-midi pour bénéficier de la filtration des UV par l'atmosphère
- Eviter l'exposition solaire après l'application de produits parfumés ou lors de la prise de certains médicaments photosensibilisants
- S'essuyer soigneusement après chaque bain car les gouttelettes d'eau ont un effet réfléchissant favorisant les coups de soleil et amenuisant l'efficacité des produits solaires
- Penser à se réhydrater régulièrement afin d'éviter les coups de soleil et l'insolation

Pour les enfants, en plus des mesures précédentes, il faut :

- Ne jamais exposer un enfant de moins de 24 mois directement au soleil
- Utiliser des zones ombragées
- S'assurer de la bonne protection par le port de vêtements et d'accessoires protecteurs adaptés (T-shirt avec tissage serré, lunettes avec protection latérale protégeant des UVA et UVB, chapeau à bord large protégeant le visage, la nuque et les oreilles).
- Utilisation de PPS à indice maximal sur les zones du corps non protégées (visage, oreilles, nuque, mains, pieds)
- Choisir un PPS résistant à l'eau si l'enfant se baigne car les UVB traversent l'eau
- Réhydratation régulière afin d'éviter les coups de chaleur et coups de soleil

- Montrer l'exemple en tant que parents : les mesures de prévention seront plus facilement acceptées par les enfants et les adolescents
- Attention à l'utilisation de parasol car les risques demeurent à cause de la réverbération du sol et du possible passage des UV à travers la toile

Sources : (Avril et Brondin 2002), (Puzenat 2010), (Beylot 2010), (Dubertret 2006), (ANSM 2011), (Société Française de Dermatologie 2014).

1.1.2.2 La Protection vestimentaire

Outre l'éviction solaire, la protection vestimentaire est le moyen de photoprotection le plus sûr. Elle est efficace contre tous les rayonnements. Cependant, les variations d'efficacité sont très importantes en fonction de la technique de tissage et de la matière des fibres.

La quantification du niveau de photoprotection des vêtements a fait l'objet d'une standardisation afin de permettre de calculer un Facteur de Protection anti-UV (FPU) des différents matériaux vestimentaires. Cela est fait à partir de plusieurs mesures *in vitro* de la transmission spectrale d'un tissu donnée dans une couleur déterminé (Avril et Brondin 2002). Les FPU varient d'un tissu à l'autre comme par exemple pour un collant féminin, le FPU est de 3 alors qu'un jeans en coton a un FPU de 100. Le FPU est fonction de nombreux facteurs :

- La maille : plus le tissage est serré, moins les UV sont transmis
- La couleur: les tissus les plus sombres transmettent moins les UV que les tissus clairs mais ils absorbent les infrarouges ce qui les rend inconfortables (chaleur)
- L'humidité : les tissus humides ou mouillés transmettent plus les UV que les vêtements secs
- L'étirement : plus le vêtement est étirable plus les UV traversent
- La nature de la fibre : certaines fibres artificielles laissent passer énormément d'UV

Les tissus les plus photoprotecteurs à privilégier sont ceux dont le tissage est dense et régulier comme le coton, la soie, le velours, le polyester. La photoprotection naturelle des tissus peut être améliorée par des colorants, des sels métalliques ou par des filtres chimiques directement dans les fibres.

Comme pour les PPS, il est établi des catégories de photoprotection pour les vêtements en fonction de leur capacité de photoprotection (Figure 48).

Indice UPF	Catégorie de protection	% de rayons UV arrêtés
15	Bonne	93,3
20	Bonne	95,0
25	Très bonne	96,0
30	Très bonne	96,7
35	Très bonne	97,1
40	Excellente	97,5
45	Excellente	97,8
50	Excellente	98,0
50+	Excellente	>98,0

Figure 48 : Catégories de photoprotection vestimentaire (Gouvernement du Canada 2007)

Les vêtements anti-UV vendus dans le commerce sont régis par cette catégorisation. En effet, l'efficacité de ces vêtements fait l'objet du marquage par l'indice FPU. Attention, la valeur du FPU est seulement la protection fournie par un vêtement neuf. Dès que ces vêtements sont portés, humides, ou lavés, la protection contre les rayons UV peut diminuer.

L'avènement des vêtements anti-UV est intéressant car ils offrent une meilleure protection que des vêtements classiques. Chez les enfants, les industriels du textile ont développé de nombreuses gammes répondant à tous les besoins (du bob à la combinaison) et les rendant de plus en plus esthétiques.

1.1.2.3 La protection oculaire

Une attention particulière doit être apportée à la protection des yeux car les rayons UV ont une forte responsabilité dans la survenue de nombreuses maladies oculaires comme la cataracte, la DMLA ou encore du mélanome oculaire. Les lunettes de soleils de mauvaise qualité, filtrant mal les UV, aggravent les dommages provoqués. En effet, ces verres diminuent l'éblouissement et diminuent la contraction réflexe de la pupille, ce qui augmente l'exposition du cristallin aux UV.

Il existe cinq catégories de verres solaires, classées selon une échelle allant de 0 à 4, et selon le pourcentage croissant d'UV filtrée :

- La catégorie 0 associée au symbole d'un nuage ne protège pas des UV. C'est une classe réservée au confort et à l'esthétisme.
- Les catégories 1 et 2 sont adaptées aux luminosités solaires atténuées et moyennes. La catégorie 1 est associée au symbole d'un nuage cachant en partie le soleil. La catégorie 2 est associée à un soleil sans nuage, comportant 8 rayons.
- Les catégories 3 ou 4 sont adaptées aux cas de forte ou exceptionnelle luminosité solaire. La catégorie 3 est associée au symbole d'un soleil intense comptant 16 rayons et la catégorie 4 à un soleil dominant deux pics montagneux et deux lignes de vagues. Attention cette dernière, ne doit pas être utilisée pour la conduite.

LES DIFFÉRENTES CATÉGORIES DE VERRES SOLAIRES		
Depuis le 1 ^{er} juillet 1995, la réglementation européenne impose d'indiquer sur les lunettes de soleil le degré de protection des verres classés suivant les 5 catégories suivantes :		
Catégorie	Transmission de la lumière (visible, τ_v)	Codification française
0	80% à 100%	A
1	58% à 80%	AB
	43% à 58%	
2	29% à 43%	B
	17% à 29%	
3	8% à 17%	C
4	3% à 8%	D

Figure 49 : Les différentes catégories de verres solaires (Talensac Optique 2019)

Il faut, donc, privilégier les lunettes solaires ayant le marquage CE, qui correspond à la norme européenne de 1995. Lors d'une exposition solaire intense, il est conseillé d'utiliser des lunettes solaires de catégories 3 ou 4. Les verres les plus sombres ne sont pas forcément les plus protecteurs. Il faut toujours se référer à la catégorie de la protection solaire (Figure 49). Pour les enfants, il est conseillé d'utiliser des lunettes solaires avec des protections latérales afin de diminuer l'exposition aux UV (DGCCRF 2019).

1.1.2.4 Les produits de protection solaire (PPS)

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé, mais c'est aussi un commerçant. En effet, il est à même de conseiller et de vendre aux patients des produits de protection solaire qui, dans le cadre réglementaire, sont des produits cosmétiques.

1.1.2.4.1 Composition d'un produit de protection solaire

Les produits de protection solaire ont pour fonction de protéger la peau en filtrant certains spectres de la lumière. En effet, ces PPS ont pour but d'atténuer la dose de rayonnements ultraviolets qui pénètre dans la peau afin d'éviter ou de limiter leurs effets à court, moyen et long terme. Un PPS est une préparation galénique associant plusieurs principes actifs (des filtres organiques et/ou minéraux) solubilisés ou dispersés dans un excipient. On associe généralement plusieurs filtres de manière à étendre le spectre de protection, et par conséquent pour augmenter le niveau de protection offert.

Les PPS ont longtemps protégé uniquement contre les UVB. La mise en évidence du rôle pathogène des UVA a conduit au développement de protecteurs solaires à spectre large assurant une protection contre l'ensemble du spectre UV. En fonction du niveau de protection recherché, plusieurs filtres chimiques ainsi que des écrans minéraux sont utilisés pour augmenter l'indice de protection et améliorer la photostabilité. D'autres actifs peuvent être associés comme des antioxydants, des hydratants, des apaisants, etc ...

Les filtres organiques ou chimiques sont des molécules synthétiques qui assurent une protection photochimique en absorbant l'énergie des photons émis par le soleil. De par leur structure chimique riche en doubles liaisons et d'un cycle benzène, ils agissent comme chromophore absorbant de façon sélective l'énergie de certains photons de longueurs d'onde déterminées (UVA et UVB). Les filtres chimiques, en Europe, font l'objet d'une réglementation stricte, établie par une liste de substances autorisées ainsi que leur concentration maximale d'utilisation. Il existe de nombreuses familles (cf. Annexe 5).

Les filtres ou écrans minéraux sont des poudres inertes principalement composées de particules micrométriques opaques agissant en réfléchissant les rayonnements UV : UVA et UVB. Les poudres les plus utilisées sont les oxydes de titane et de zinc. L'inconvénient de ces filtres est qu'ils induisent un aspect blanchâtre de la peau lors de leur application. Cet inconvénient est évité en réduisant le diamètre (inférieure à 100 nm) de ces particules (nanoparticules), ce qui a permis d'augmenter la concentration de ces filtres tout en diminuant cet aspect blanchâtre.

Ces écrans, par rapport aux filtres chimiques, ont l'avantage de ne pas pénétrer dans la peau, donc de limiter les allergies cutanées retrouvées avec les filtres chimiques.

L'utilisation de ces nanoparticules minérales dans la composition des PPS est controversée car à ce diamètre, il y aurait un passage sanguin via la voie cutanée. Des études réalisées *in vivo* et *in vitro* ont démontré que ces nanoparticules (zinc et titane) ne pénétraient pas dans la peau et n'étaient pas retrouvés dans le sang. Une autre expérience a testé ces écrans minéraux sur des peaux endommagées par les rayons UV afin d'étudier leur pénétration. Des nanoparticules de zinc et de titane ont été retrouvées dans l'épiderme et à moindre mesure dans le derme superficiel. Aucune nanoparticule n'ont été retrouvées dans le derme profond, dans l'hypoderme, ou encore dans la circulation sanguine. Par contre, une toxicité des nanoparticules de dioxyde de titane est avérée par voie inhalée car les poumons seraient incapables de les éliminer. D'ailleurs, le dioxyde de titane est classé, depuis 2006, comme agent peut-être cancérigène pour l'Homme (groupe 2B) (Organisation Mondiale de la Santé 2019). Les personnes les plus à risque seraient les travailleurs impliqués directement dans la fabrication des PPS (Schneider et Lim 2018).

Ensuite, les excipients sont la matrice liant les différents constituants de la préparation cosmétologique. Ils interviennent dans la forme galénique voulue (crème, lait, stick, gel) mais aussi dans l'efficacité du PPS. Ces excipients modifient les propriétés filtrantes d'une molécule, conditionnent sa capacité de rétention dans les strates superficielles de la peau, sa capacité à conserver son efficacité dans les conditions normales d'utilisation, et interviennent sur les propriétés d'étalement, de régularité et d'épaisseur du film appliqué sur la peau (Schneider et Lim 2018).

1.1.2.4.2 Classification des produits de protection solaire

Les PPS sont classés en fonction de leur efficacité de protection solaire. Chaque catégorie est définie par le facteur de protection solaire (FPS ou SPF pour Sun Protection factor ou l'indice de protection IP) et par la protection minimale contre les UVA.

Le facteur de protection solaire (FPS) indique le niveau de protection du produit contre les dommages induits par les UVB, principalement contre l'érythème actinique (coup de soleil). Il ne garantit pas de protection contre les autres effets néfastes des UV comme les effets des UVA. Ce facteur est exprimé sur l'emballage sous forme d'un indice numérique (10,20, 30, 50+). Il est mesuré par une méthode *in vitro* standardisée sur le plan international.

Dans les recommandations européennes, le FPS est complété par la protection minimale contre les UVA qui est définie comme le ratio UVA sur UVB où 0 désigne l'absence de protection contre les UVA et 1 désigne une protection UVA équivalente à celle des UVB. Réglementairement, ce ratio doit être au minimum au tiers du FPS (Beylot 2010). De plus, un test spécifique est mis en œuvre pour vérifier que la longueur d'onde critique minimale est égale à 370 nm afin de garantir que la protection contre les UVA s'étend bien aux UVA longs (ANSM 2011). Si ces conditions sont respectées, le laboratoire les indique par l'apposition d'un logo UVA sur le PPS.

Par conséquent, les PPS sont classés en quatre catégories (Figure 50) :

CATEGORIE DE PROTECTION INDIQUEE SUR L'ETIQUETTE	FACTEUR DE PROTECTION SOLAIRE (SPF)	FACTEUR DE PROTECTION UVA MINIMAL RECOMMANDE	LONGUEUR D'ONDE CRITIQUE MINIMALE RECOMMANDEE
Faible protection	6	Correspondant au 1/3 du SPF indiqué sur l'étiquetage 	370 nm
	10		
Protection moyenne	15		
	20		
	25		
Haute protection	30		
	50		
Très haute protection	50+		

Figure 50 : Les différentes catégories des produits de protection solaire (ANSM 2011)

Le SPF indiqué sur l'emballage du PPS correspond à la protection minimale. En effet un PPS ayant un FPS de 10 a un FPS mesuré compris entre 10 et 14.9. Voici un exemple d'étiquetage d'un produit de protection solaire de la marque La Roche-Posay® (Figure 51) :



Figure 51 : Photographie de l'emballage d'un PPS du laboratoire de La Roche Posay® (La Roche Posay 2019)

1.1.2.4.3 Comment choisir un PPS et conseils d'application

La photoprotection par un produit de protection se place qu'après la protection vestimentaire et l'éviction solaire aux heures les plus dangereuses. La multiplicité des marques de produits solaires et la spécificité de certaines gammes rendent difficiles le choix d'un PPS pour le patient. Le pharmacien a un rôle de conseil, afin d'aider et d'orienter le patient vers un PPS adapté. Pour le choix du PPS, on doit prendre en compte les conditions d'exposition et le phototype du patient. En effet, en tant que professionnel de santé, on serait tenté de mettre un produit solaire le plus protecteur possible mais plusieurs études ont démontré un allongement de la durée des expositions solaires au prorata de la hauteur de l'indice de protection car l'usage des PPS avait pour but de permettre un bronzage sans coup de soleil (Beani 2012).

De plus, l'utilisation de très haute protection peut entraîner un mésusage des produits car les personnes voulant bronzer adaptent la quantité de produit appliquée (Beani 2012). Donc, il faut rappeler que l'utilisation des PPS ne doit pas avoir pour but d'augmenter les durées d'expositions lors de la vente de ces produits.

Pour ces raisons, en 2011, l'ANSM a édité des recommandations de bon usage des produits de protection solaire (ANSM 2011). Comme exprimé ci-dessus, le choix du PPS doit être effectué en fonction du phototype et des conditions d'exposition. Pour le phototype, plus la peau est claire, plus il est nécessaire de se protéger du soleil et donc d'utiliser des PPS avec des SPF plus importants.

Sujet extrêmement sensible au soleil		<ul style="list-style-type: none"> - Sujet à peau « blanc-laiteux » avec de nombreuses tâches de rousseur, des cheveux roux. - Sujet prenant toujours des coups de soleil lors de l'exposition solaire et ne bronçant que très difficilement. - Sujet ayant des antécédents de cancers cutanés ou de pathologies s'accompagnant d'une photosensibilité.
Sujet sensible au soleil		<ul style="list-style-type: none"> - Sujet à peau claire, avec souvent quelques taches de rousseur et/ou cheveux blond vénitien ou auburn. - Sujet prenant souvent des coups de soleil lors de l'exposition solaire, mais pouvant obtenir un hâle.
Sujet à peau intermédiaire		Peau claire bronçant assez facilement, ne prenant des coups de soleil que lors des expositions intenses.
Sujet à peau assez résistante		Peau mate bronçant facilement sans prendre de coups de soleil.

Figure 52 : Les différents phototypes (ANSM 2011)

Le sujet extrêmement sensible au soleil correspond au phototype I, le sujet sensible au soleil au phototype II, le sujet à peau intermédiaire au phototype III et le sujet à peau assez résistante aux phototypes IV et V. On retrouve plus de détails sur les phototypes dans la partie 1, chapitre 5.2.3 "Le phototype".

Les conditions d'exposition sont définies en trois catégories : exposition modérée (vie au grand air, bricolage, jardinage), exposition importante (plages, activités extérieures de longue durée) et exposition extrême (glacier, tropiques).

Exposition modérée		Vie au grand air
Exposition importante		Plages, activités extérieures longues, ...
Exposition extrême		Glaciers, tropiques, ...

Figure 53 : Les différentes conditions d'exposition (ANSM 2011)

La catégorie de protection est choisie en fonction du tableau suivant et des deux critères ci-dessus :

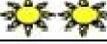
			
Sujet extrêmement sensible au soleil	Haute Protection (SPF 30-50) 	Très Haute Protection (SPF 50+) 	Très Haute Protection (SPF 50+) 
Sujet sensible au soleil	Moyenne Protection (SPF 15-20-25) 	Haute Protection (SPF 30-50) 	Très Haute Protection (SPF 50+) 
Sujet à peau intermédiaire	Faible Protection (SPF 6-10) 	Moyenne Protection (SPF 15-20-25) 	Haute Protection (SPF 30-50) 
Sujet à peau assez résistante	Faible Protection (SPF 6-10) 	Faible Protection (SPF 6-10) 	Moyenne Protection (SPF 15-20-25) 

Figure 54 : Choix de la catégorie de photoprotection en fonction du phototype et des conditions d'exposition (ANSM 2011)

Pour les enfants de moins de 7 ans, on conseille d'utiliser systématiquement un PPS de très haute protection (SPF 50+). Pour les enfants plus âgés, le PPS utilisé tient compte du tableau ci-dessus en déplaçant d'une case vers le phototype plus clair (un phototype III est à considérer comme un phototype II). Pour les professionnels qui ne peuvent pas éviter le soleil aux heures les plus dangereuses, il faut conseiller un PPS à très niveau de protection associé aux autres moyens de photoprotection.

Une fois, le choix du PPS effectué, il faut encourager les personnes à respecter les conditions de bon usage afin de garantir l'efficacité des PPS et leur bonne photoprotection. Il est donc impératif de (ANSM 2011), (Beani 2012) :

- Appliquer le PPS avant l'exposition solaire, de manière uniforme sur toutes les surfaces du corps découvertes en pensant aux oreilles, les tempes, la nuque, le dos des mains et des pieds
- Appliquer une quantité suffisante de PPS pour atteindre le SPF indiqué soit $2\text{mg}/\text{cm}^2$ de peau. Pour un adulte de corpulence moyenne, cela correspond à environ 36 g de produit par application.
- Renouveler l'application du PPS toutes les deux heures, après chaque bain, après s'être essuyé ou avoir transpiré
- Respecter les dates de péremption et les périodes après ouverture
- Refermer le PPS après chaque utilisation
- Ne pas prolonger le temps d'exposition solaire sous prétexte d'avoir utilisé un PPS
- Répéter qu'aucun produit de protection solaire ne permet de garantir une protection intégrale contre l'ensemble des UV

1.1.3 Les rayonnements ultraviolets artificiels

Depuis 2009, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé l'ensemble du spectre UV, ainsi que les UV artificiels comme cancérigène certain pour l'Homme (groupe 1) (Organisation Mondiale de la Santé 2019).

Depuis les années 1980, la pratique du bronzage par UV artificiels s'est développée et semble s'inscrire dans une dynamique de croissance avec des perspectives d'expansion importantes, du fait des puissantes incitations de nos sociétés modernes privilégiant l'apparence. En 2010, la DGCCRF estimait à 18000 le nombre d'appareil UV en France. Une exposition en cabine de bronzage correspond à s'exposer à un indice UV 10 ou 11 soit un indice UV retrouvé sous les tropiques ou en montagne.



Figure 55 : Photographie d'une cabine de bronzage (DGCCRF 2016)

Les Baromètres cancer 2010 et 2015 ont évalué l'exposition aux UV artificiels de la population française. En 2015, 14 % des 15-75 ans déclarent avoir fait des UV artificiels au cours de leur vie (contre 13.4 % en 2010) et 1.6 % des personnes au cours des 12 derniers mois (contre 3.5 % en 2010). Ces résultats sont stables sauf au cours des 12 derniers mois où l'on observe une régression. 4.7 % des moins de 18 ans déclarent avoir fait des UV artificiels en 2015 et 0.6 % au cours de 12 derniers mois (Ménard C. et Thuret A. 2018). Les lieux d'exposition les plus fréquents sont les salons d'esthétiques (50%) et les centres de bronzage (46%).

45 % des personnes ayant fréquentées un centre de bronzage ont réalisé plus de 10 séances au cours des 12 derniers mois, et 21 % pour les personnes fréquentant un salon d'esthétique (Civatte et Bazex 2012). De plus, une dépendance à ces expositions a été mise en évidence pour les personnes s'exposant régulièrement (Civatte et Bazex 2012).

Une enquête a évalué l'impact sanitaire de l'exposition aux UV délivrés par les appareils de bronzage artificiel sur le mélanome cutané (Civatte et Bazex 2012). En France, le nombre de mélanomes cutanés attribuables à l'utilisation des cabines de bronzage serait de 4.6 % des mélanomes cutanés, soit 347 cas annuels. Les femmes sont plus nombreuses à prendre ce risque car elles représentent 76 % des cas. De plus, les sujets utilisant les UV artificiels auraient 20 % de risque supplémentaire de développer un mélanome. D'ailleurs si la première utilisation s'effectue avant 35 ans, le risque augmenterait à 59 % pour le mélanome cutané mais aussi pour les carcinomes épidermoïdes (102 %) et les carcinomes basocellulaires (40%) (Ménard C. et Thuret A. 2018).

L'impact sanitaire lié à l'exposition aux UV artificiels est loin d'être négligeable, ainsi que la part de la population française qui s'y expose. En France, ce marché est soumis à un encadrement de l'usage commercial et à l'interdiction des cabines de bronzage aux mineurs (DGCCRF 2016). Néanmoins, ces règles ne sont pas respectées puisqu'une part importante de mineurs utilise encore ces cabines. La DGCCRF observe encore de nombreuses publicités et offres promotionnelles, qui sont interdites depuis 2016 et pouvant promouvoir la non dangerosité des UV pourtant établie par de nombreuses données scientifiques. De plus, les baromètres cancer 2010 et 2015 ont mis en évidence chez les utilisateurs d'UV artificiels que les fausses croyances sont plus présentes que chez les non utilisateurs (Ménard C. et Thuret A. 2018).

1.1.4 Lutte contre les idées reçues

Les fausses croyances ou les idées reçues sur les UV naturels ou artificiels sont encore bien ancrées dans notre société. Le pharmacien d'officine doit lutter contre celles-ci. Même si 84 % des personnes interrogées dans le baromètre cancer 2015 déclarent être bien informées sur les risques de cancers liés à l'exposition solaire, 46% pensent que si les coups de soleils sont bien soignés pendant l'enfance, ils sont sans conséquences à l'âge adulte ; 24 % pensent que de faire des UV artificiels avant les vacances protègent des coups de soleil ; 21 % pensent que les coups de soleil préparent la peau en la rendant moins vulnérable ; 10 % estiment que mettre de la crème solaire une seule fois par jour permet de s'exposer toute la journée. Ces fausses croyances sont d'autant plus présentes chez les sujets ayant fait des UV dans les 12 derniers mois (Ménard C. et Thuret A. 2018).

1.2 Prévention secondaire

La prévention secondaire est définie par l'OMS comme tout acte destiné à diminuer la prévalence d'une maladie dans une population. La prévalence est le nombre total de cas dans une population, à un moment donné. La prévention secondaire repose sur le dépistage et sur le diagnostic précoce des mélanomes. On sait que plus un mélanome est dépisté tôt, meilleur est le pronostic (cf. partie 2, chapitre 1.2.3. "Stadification du mélanome et pronostic"). L'objectif de cette prévention est de sensibiliser l'ensemble des professionnels de santé et du grand public par diverses actions :

- La formation des professionnels de santé
- La mise en place d'une journée nationale de prévention et de détection précoce des cancers de la peau
- D'inciter et de former la population à pratiquer l'auto-surveillance

1.2.1 Formation des professionnels de santé

Même si le dermatologue est l'expert en repérage des cancers cutanés, y compris le mélanome cutané, d'autres professionnels de santé (médecin généraliste, infirmier, aide-soignant, pharmacien, masseur-kinésithérapeute, pédicure-podologue, etc ...) ont un rôle à jouer dans la prévention et la détection précoce de ces tumeurs. Ils sont amenés de par leur exercice à voir la peau de leurs patients. Le pharmacien, à de nombreuses occasions, est amené à visualiser la peau de ses patients comme dans le domaine de l'orthopédie lors de prise de mesure ou lors d'une demande de conseils.

La formation de ces professionnels aux règles de dépistage du mélanome est indispensable. L'INCA a créé et met à disposition des professionnels des fiches d'aide pratique à la détection précoce du mélanome (cf. Annexe 6) où sont résumés les principaux items à surveiller. Cette prévention est basée sur la détection des personnes à risques (cf. partie 1, chapitre 5 : "Les facteurs du risque du mélanome cutané") et l'utilisation de certaines règles de bases : ABCDE, la théorie du vilain petit canard (cf. partie 2, chapitre 1.1.2 "Consultation dermatologique et outils de dépistage") (Institut National du Cancer 2016a). Il faut rappeler que ces règles sont générales et qu'il est possible qu'un mélanome ne réponde à celles-ci. De plus, la présence d'un ou plusieurs critères ne signifie pas la présence d'un mélanome, mais justifie de demander un avis dermatologique.

1.2.2 Journée nationale de prévention et de détection précoce des cancers de la peau

Depuis 1998, le Syndicat national des dermatologues vénéréologues organise une journée nationale de prévention et de détection précoce des cancers de la peau sur tout le territoire. Depuis 2017, cette journée s'est transformée en une semaine de prévention et de dépistage des cancers de la peau. Il s'agit d'un dépistage actif, anonyme, gratuit sur rendez-vous s'effectuant dans des cabinets de dermatologie ou dans des centres de dépistage par des dermatologues bénévoles. D'autres médecins comme les généralistes peuvent participer à cette semaine de prévention, en photographiant ces lésions suspectes via une application dédiée où des dermatologues les visualisent et rendent leur avis. Les patients intéressés doivent s'inscrire sur une plateforme nationale de prise de rendez-vous. Si une lésion est diagnostiquée, le patient repart avec une fiche pour prendre un rendez-vous avec le dermatologue de son choix.

Cette campagne de prévention permet de médiatiser par tous les médias (presse, radio, télévision), le mélanome cutané ainsi que tous les moyens de préventions (dépistage, prévention solaire) et de l'importance d'une suivi dermatologique régulier pour les personnes les plus à risque (SNDV 2019). Depuis sa première édition, ce rendez-vous a permis à plus de 300 000 personnes de bénéficier d'une consultation de dermatologie gratuite. En 2015, cette journée a permis de diagnostiquer près de 2650 lésions cancéreuses dont 500 mélanomes (Institut National du Cancer 2019e).

1.2.3 L'auto-surveillance

L'auto-surveillance est l'examen régulier de la peau par le sujet lui-même ou un proche en vue de dépister des naevus pigmentaires suspects. Ce mode de dépistage représente un acte volontaire de la part du sujet. Il implique que celui-ci soit suffisamment motivé pour consacrer régulièrement du temps à l'examen de ses naevus. La personne doit être informée des différents signes d'alertes et des règles pratiques de reconnaissance. Ces informations sont souvent transmises à l'oral et résumées dans des fascicules explicatifs, par le dermatologue ou le généraliste aux personnes à risque lors de consultations. Ces fascicules sont généralement trouvés chez les autres professionnels de santé dans le but de favoriser la prévention (Annexe 7). Dans tous les cas, le professionnel doit insister sur divers points :

- Un mélanome se manifeste de deux manières : soit *de novo*, soit par la modification d'un grain de beauté.
- Repérer un grain de beauté différent des autres

- D'être vigilant à tout changement : apparition ou changement d'un grain de beauté
- Utiliser la règle ABCDE permettant de mémoriser les signes d'alertes



Figure 56 : Règle ABCDE (Institut National du Cancer 2016)

Pour les zones du corps les plus difficiles à visualiser (dos, fesses, le cou, le cuir chevelu, etc...), la personne peut s'aider d'un miroir ou demander l'aide d'un proche. L'utilisation de photographie est également possible et permet de mieux qualifier un changement. L'auto-surveillance est recommandée 2 à 3 fois par an. Pour les personnes à risque, il est conseillé de le réaliser tous les 3 mois ainsi qu'une consultation dermatologique annuelle (Avril et Brondin 2002).

1.2.4 Les cabines de consultation médicale

En France, de nos jours, on observe l'apparition de nombreux déserts médicaux dans les campagnes mais également dans certaines villes. Un désert médical est un territoire où l'offre médicale est insuffisante pour répondre aux besoins de la population. En effet, dans ces zones, on observe une pénurie de médecins qu'ils soient généralistes ou spécialistes. Dans le but d'améliorer cela, la société H4D a développé des outils de télémédecine : les cabines de consultation médicale.



Figure 57 : La cabine médicalisée connectée H4D (Société H4D 2019)

Ces cabines sont équipées de nombreux accessoires nécessaires à une consultation médicale comme un tensiomètre, un thermomètre, un oxymètre, un dermatoscope, un stéthoscope, etc... . Il s'agit d'une téléconsultation avec un médecin généraliste qui écoute et guide le patient afin de prendre toutes les mesures nécessaires au diagnostic. A la fin de la consultation, le médecin peut si besoin, délivrer une ordonnance (Société H4D 2019). On retrouve des cabines comme celles-ci dans certaines grandes entreprises, pharmacies ou mutuelles privées. Comme ce type d'appareil est équipé d'un dermatoscope, il peut être intéressant dans le dépistage de lésions précancéreuses.

1.2.5 Les applications mobiles

De nombreuses applications pour Smartphone sur le mélanome cutané existent. En effet, il suffit de taper le mot clé : mélanome dans la barre de recherche des deux plus grands magasins d'applications pour Smartphone pour les trouver. Il existe deux types d'applications : de diagnostic et de suivi de la peau.

Les applications de diagnostic ont pour but d'aider à détecter plus rapidement un mélanome cutané. La personne envoie une photo de la lésion suspecte via l'application. En fonction des applications, la photo est analysée, soit par un algorithme d'analyse automatisé, soit par un dermatologue. En règle générale, les applications faisant appel à un dermatologue sont payantes. Une étude publiée en 2013 (Wolf et al. 2013) a mesuré les performances de ces applications pour Smartphone sur 4 applications mobiles : trois utilisaient un algorithme, et une faisait appel à un dermatologue. Les chercheurs ont envoyé à ces applications des images cliniques numériques de lésions cutanées pigmentées, dont 60 mélanomes et 128 lésions de contrôle bénignes. Les résultats des applications utilisant un algorithme sont préoccupants car la plus performante de celles-ci a classé 30 % des mélanomes comme indifférents, soit 18 des 60 mélanomes. L'application faisant appel à un dermatologue, quant à elle, a classé un seul des 53 mélanomes évalués comme bénin (Wolf et al. 2013). Ces constatations sont particulièrement préoccupantes car les patients peuvent substituer ces lectures à une consultation médicale, et par conséquent éviter un diagnostic précoce d'une lésion. Il faut donc déconseiller aux patients d'utiliser ce genre d'applications. De plus, ces applications ne sont pas toutes gratuites (jusqu'à 5 euros par photo envoyée).

D'autres applications (Miiskin, MoleMapper) ont été créées dans le but d'aider le patient dans la surveillance de sa peau. Ces applications aident le patient à suivre, à comparer ses naevus au fil du temps, et ne fournissent en aucun cas de diagnostic. Le patient prend une photo de ces naevus, et inscrit facilement l'emplacement sur le corps de ceux-ci via l'application. L'application MoleMapper est intéressante car elle mesure la taille des lésions (en mm), permettant un meilleur suivi (Webster et al. 2017).

Ces applications peuvent être très intéressantes dans le suivi cutané des lésions chez les patients les plus à risque. De plus, rien n'empêche le patient de montrer les photos via l'application à un médecin ou un dermatologue. Le seul point négatif des ces applications est qu'il n'existe aucune application en français.

2 Rôle et place du pharmacien d'officine dans la prise en charge du mélanome cutané

Le mélanome cutané est une pathologie traitée et prise en charge, principalement, en milieu hospitalier. Il nécessite l'intervention et la coordination de nombreux professionnels de santé, chacun apportant leurs connaissances et leur maîtrise qu'ils exercent : dermatologue, chirurgien, oncologue, anatomopathologiste, radiologue, etc... .

Depuis quelques années, le pharmacien d'officine a un rôle plus important dans la prise en charge du mélanome cutané grâce à la dispensation des thérapies ciblées en pharmacie de ville. Les autres traitements, immunothérapie, chimiothérapie, radiothérapie sont toujours en réserve hospitalière, administrés à l'hôpital le plus souvent en ambulatoire, permettant aux patients de rentrer chez eux après les soins. Les patients sont amenés à venir à l'officine pour chercher ces nouvelles thérapies mais aussi avant ou après les soins ambulatoires afin de prévenir ou de traiter d'éventuels effets indésirables.

En dehors de ces visites à l'officine, qui sont incontournables pour récupérer les médicaments prescrits, les patients peuvent venir spontanément demander des conseils à l'équipe officinale afin d'améliorer la qualité de vie, de mieux supporter les traitements, de bien prendre les médicaments, ou parfois de simplement venir pour discuter de la maladie. Par conséquent, l'équipe officinale a un rôle à jouer dans l'accompagnement du patient qui englobe de nombreux aspects comme l'écoute, le conseil, la surveillance, l'observance, l'acceptation du patient à sa maladie ou à son traitement.

Le pharmacien et son équipe doivent avoir la connaissance de toutes ces thérapies, disponible ou non en officine, afin d'être en mesure de proposer un suivi aux patients atteints du mélanome cutané. Evidemment, ce suivi s'effectue en collaboration avec tous les autres professionnels de santé.

2.1 La dispensation des traitements disponibles à l'officine

2.1.1 Le dossier de liaison en Cancérologie

Le dossier de liaison est un document élaboré par de nombreux professionnels de santé (oncologues, médecins libéraux, pharmaciens, infirmiers, ARS, Réseau Régional de Cancérologie) pour le patient. Ce document lui est remis lors de la consultation d'annonce de sa maladie. Ce classeur pourra contenir de nombreuses informations :

- Les coordonnées du patient
- Un répertoire de santé avec toutes les coordonnées des professionnels nécessaires : oncologues, médecins libéraux, infirmiers, pharmaciens, ambulanciers, etc... .
- Le Programme Personnalisé de Soins (PPS) ou le Programme Personnalisé de l'Après Cancer (PPAC)
- Un agenda
- Des fiches pour les IDE (Infirmiers diplômés d'Etat) pour le suivi des voies veineuses
- Des fiches de protocoles
- Les correspondances entre les professionnels
- Les diverses questions à poser
- Les ordonnances
- Les compte-rendu et résultats d'analyse
- Les soins de support

Quelques pages du dossier sont disponibles en Annexe 8. Il s'agit d'un document appartenant et personnalisable par le patient qui décide ou non de l'alimenter. C'est également un moyen de communication entre les divers professionnels qu'ils soient médicaux, paramédicaux et sociaux. Le patient est libre de leur présenter (OncoNormandie Réseau Régional de Cancérologie 2019).

Ce document est important pour le pharmacien car il lui permet d'avoir de multiples informations (pathologie, protocole de soins, ...) afin d'adapter la prise en charge, les conseils et d'accompagner au mieux le patient.

2.1.2 Protocole de dispensation

Depuis quelques années, les thérapies moléculaires utilisées dans le traitement du mélanome sont délivrées à l'officine. On retrouve les inhibiteurs de BRAF : Vemurafenib (ZELBORAF®) et Dabrafenib (TAFINLAR®) et les inhibiteurs de MEK : Cobimetinib (COTELLIC®) et Trametinib (MEKINIST®).

Ce protocole est le reflet du travail du pharmacien lors de la dispensation des médicaments. Il peut aider dans l'exercice quotidien en guidant le pharmacien, le préparateur ou l'étudiant dans les différentes étapes de la dispensation. Lors de la dispensation, le pharmacien et son équipe travaille sur des logiciels de dispensation agréée par les autorités de santé. Il en existe plusieurs sur le marché comme Alliance, LGPI, Actipharm, Léo, etc... .

2.1.2.1 Lecture et analyse de l'ordonnance

Lors de la venue du patient à l'officine, le pharmacien doit lire et analyser attentivement l'ordonnance présentée. Il s'agit d'une étape importante car il faut être capable, de vérifier l'authenticité de l'ordonnance (nom et prénom du patient, la spécialité et le nom du prescripteur, etc ...), d'identifier une indication, de repérer les éventuelles interactions et aussi de répondre aux questions suivantes :

- Pour qui est le médicament ?
- Quel est l'âge du patient ?
- Il y a-t-il d'autres médicaments associés ?
- Le patient a-t-il des traitements au long cours ?

- Ces traitements sont-ils compatibles ?
- Existe-t-il des contre-indications
- Le médecin a-t-il prescrit d'autres médicaments en cas de mauvaise tolérance à l'anticancéreux ?

Grâce à la carte vitale, certaines informations se transcrivent directement dans les logiciels de dispensation comme l'âge, le nom et prénom de la personne, parfois l'adresse postale et les renseignements nécessaires au remboursement des frais de santé (caisse primaire et complémentaire). Depuis 2007, une photo de l'assuré est incluse sur la carte vitale ajoutant une étape supplémentaire de sécurisation de la dispensation (CPAM 2019) (CPAM 2019).

Ensuite, le pharmacien analyse la prescription et il recherche les éventuelles interactions médicamenteuses. Il doit repérer les interactions qui risquent de modifier la concentration du médicament anticancéreux, les interactions qui risquent de modifier la concentration des autres traitements (tout particulièrement les médicaments à marge étroite comme les digitaliques, les anticonvulsivants, les antiarythmiques, etc ...). Il existe différents niveaux d'interactions médicamenteuses allant de la contrainte "à prendre en compte" à la "contre-indication" (cf. Annexe 9). Une fois des interactions médicamenteuses détectées, le pharmacien doit les gérer soit en rappelant quelques recommandations au patient, comme par exemple surveiller son INR lors d'une mise en route d'un traitement par Vemurafenib (ZELBORAF®) avec un anti-vitamine K, soit en contactant le prescripteur. Le pharmacien vérifie également la conformité des posologies des médicaments prescrits.

Pour exercer ces tâches, le pharmacien possède divers outils à sa disposition. Tout d'abord, le pharmacien peut s'appuyer sur l'historique patient. Cet outil est basé sur le logiciel informatique de dispensation. Il s'agit de l'historique de tous les médicaments délivrés dans l'officine au patient avec notamment les dates de délivrances et de prescription, les quantités délivrées et parfois la numérisation des ordonnances. La limite de cet outil est le fait que le pharmacien ne peut jamais être sûr de connaître la totalité des traitements du patient car celui-ci peut très bien prendre ses divers médicaments dans diverses pharmacies.

Un autre outil plus performant existe, c'est le Dossier Pharmaceutique (DP). Il s'agit d'un outil professionnel destiné à sécuriser la dispensation des médicaments au bénéfice de la santé des patients. Il a été créé en 2007 par le conseil national de l'Ordre des pharmaciens qui assure sa mise en œuvre. C'est un service gratuit et sur la base du volontariat proposé au patient par le pharmacien.



Figure 58 : Logo du Dossier Pharmaceutique (Ordre National des Pharmaciens 2019a)

Le DP contient les données sur l'identification du patient (nom, prénom, date de naissance), la liste des médicaments délivrés avec ou sans ordonnance lors des quatre derniers mois dans toutes les officines où le patient s'est rendu. En 2015, le DP a ouvert son champ d'action aux vaccins intégrant les données pendant une durée de 21 ans. Le patient est libre ou non d'ouvrir un DP. Lors d'une délivrance, le patient peut demander de ne pas inscrire un médicament à son DP et il est libre de le clôturer à tout moment. L'ouverture d'un DP s'effectue seulement à l'officine avec la carte vitale du patient. Il ne peut être que consulter et alimenter par les officines équipées. Depuis quelques années, certaines pharmacies hospitalières sont équipées assurant une continuité ville-hôpital. Au 1er janvier 2019, 99.9 % des officines (soit 21665 pharmacies) et 17 % des pharmacies hospitalières sont connectées au DP (Ordre National des Pharmaciens 2019b). Le nombre de DP actifs est de plus 37.7 millions, représentant une part importante de la population.

Le DP permet au pharmacien de sécuriser d'avantage la délivrance car il lui permet de détecter des doublons de prescription, des interactions médicamenteuses, le dépannage de traitements chroniques lorsqu'un patient a oublié ses traitements, d'être informé rapidement par les instances de santé sous forme d'alerte : ANSM, DGS (rappels et retraits de lots de médicaments, procédures sanitaires, etc ...) (Ordre National des Pharmaciens 2019b).

Récemment, les pharmaciens ainsi que tous les autres professionnels de santé ont accès au Dossier Médical Partagé (DMP). Le DMP est géré par l'assurance maladie favorisant la coordination, la qualité et la continuité des soins entre tous les professionnels de santé, en ville comme à l'hôpital.



Figure 59 : logo du Dossier Médical Partagé (CPAM 2019)

Il permet d'avoir accès immédiat à l'ensemble des informations médicales d'un patient : l'historique de soins des 24 derniers mois automatiquement alimenté par l'Assurance Maladie, les antécédents médicaux (pathologie, allergies), les résultats d'examen (radios, analyses biologiques), les comptes rendus d'hospitalisation, les coordonnées des proches à prévenir et les directives anticipées de fin de vie. Comme pour le DP, l'ouverture d'un DMP est sur la base du volontariat. Le patient ouvre un DMP selon trois possibilités : sur internet sur le site www.dmp.fr, en pharmacie ou chez un autre professionnel de santé équipé ou auprès d'un conseiller de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM). Une fois ouvert, le patient peut consulter ses informations de santé, limiter l'accès à certains professionnels, enrichir avec de nouvelles informations, etc... (CPAM 2019).

Ces outils sont essentiels pour le pharmacien car ils lui permettent d'avoir plus d'informations et des informations plus précises que par un questionnement. Ils permettent la sécurisation de la dispensation et d'avoir une vision plus globale afin d'améliorer la prise en charge des patients par le pharmacien.

2.1.2.2 Préparation de l'ordonnance

Une fois l'analyse de l'ordonnance et les données du patient recueillies, le pharmacien prépare les doses à administrer. Chaque médicament est rangé dans un endroit dédié, le plus souvent dans des colonnes de tiroir. Selon la prescription, le pharmacien détermine la quantité d'unités et donc de boîtes nécessaires à la durée du traitement, regroupe les divers médicaments de l'ordonnance et effectue le dossier sur le logiciel de dispensation.

Les pharmacies d'officine ont rarement en stock les thérapies moléculaires du fait de leur faible rotation, et surtout de leur coût élevé. Par conséquent, le pharmacien doit les commander. Toutes les thérapies ciblées sauf le Vemurafenib (ZELBORAF®) sont commandé au grossiste-répartiteur qui livre les pharmacies au moins deux fois par jour ; un médicament commandé le matin sera livré l'après-midi. Le Vemurafenib (ZELBORAF®) est un médicament à commander directement au laboratoire. Par conséquent, le délai d'approvisionnement est légèrement plus long (entre 48 à 72 heures).

2.1.2.3 Commentaire de l'ordonnance avec le patient

Lorsque le patient revient chercher son traitement, on commente l'ordonnance avec lui et on s'assure de sa bonne compréhension. Le pharmacien a pour mission d'expliquer en détail l'utilité des différents médicaments ainsi que les effets indésirables prévisibles essentiels.

Le pharmacien propose au patient de se diriger dans un espace calme dans la pharmacie ou dans un espace de confidentialité afin de ne pas être dérangé ou qu'une tierce personne écoute la conversation. On conseille de présenter l'anticancéreux en premier en rappelant le moment et les modalités de prise, la durée de la cure, d'énoncer les effets indésirables devant alerter le patient et la conduite à tenir face à ceux-ci. Il ne faut hésiter à marquer certains détails sur l'emballage des médicaments.

Enfin, le pharmacien présente de la même manière les éventuels médicaments associés souvent prescrit afin de gérer certains effets indésirables. Il note sur l'emballage les indications, les modalités de prise ou encore la posologie maximale.

Il est important pour le pharmacien d'estimer selon le patient la quantité d'informations qu'il peut entendre et assimiler. Si toutes les informations ne sont pas assimilées à la première délivrance, les entretiens ultérieurs permettront de compléter les informations délivrées. Le pharmacien doit rester honnête avec le patient et lui donner suffisamment d'informations pour lui permettre de comprendre son traitement. De nos jours, le patient ne subit plus sa pathologie, il en est l'acteur. Il souhaite se tenir informé et les médias et internet rendent disponible une information illimitée qui est plus ou moins fiable. Si ces informations sont mal interprétées, mal comprises, elles peuvent éveiller les craintes, le doute, la peur ou encore de l'anxiété. Le pharmacien a pour rôle de rétablir la vérité et d'informer le mieux possible le patient.

2.1.2.4 Conclusion de la dispensation

Pour conclure la dispensation, le pharmacien demande au patient si toutes les informations sont comprises. Il peut proposer un rendez-vous au patient s'il le désire afin de vérifier la bonne compréhension et la bonne utilisation des médicaments *a posteriori*. Ce rendez-vous peut très bien être pris au moment du renouvellement de traitement. Surtout, le pharmacien doit bien insister auprès du patient que l'observance au traitement est primordiale à sa réussite. Enfin, il faut proposer au patient de ne pas hésiter à revenir à l'officine en cas d'interrogations, d'effets indésirables ou autres (Berthozat, Boulieu, et Charbonnel 2014).

2.1.2.5 Renouvellement du traitement

Lors du renouvellement de l'anticancéreux, plus particulièrement dans notre cas des thérapies ciblées, les étapes décrites ci-dessus sont reprises dans le même ordre. Le pharmacien doit s'assurer que le traitement instauré est bien supporté, que les effets indésirables sont correctement gérés et que l'observance au traitement est correcte. Également, il vérifie si les médicaments sont pris au bon moment, de la bonne manière, si le patient effectue régulièrement son suivi biologique et si la compréhension du patient est bonne.

Pour aider le patient, le pharmacien peut aussi lui proposer divers outils en fonction de ses difficultés comme un plan de prise, un semainier, une brochure d'information, etc... . Nous détaillerons quelques aides dans le chapitre ci-dessous.

2.1.3 Outils d'aide à l'observance

Comme nous l'avons vu précédemment, il existe plusieurs outils permettant d'aider le patient dans la prise de son traitement. Chaque patient est unique et a des besoins différents. Le pharmacien est en mesure de proposer divers outils et de les adapter aux besoins des patients. Il faut garder à l'esprit qu'aucun outil d'aide à l'observance n'est parfait. Il faut adapter le choix de l'outil en fonction des besoins et des volontés du patient.

2.1.3.1 Plan de prise des médicaments

Le plan de prise des médicaments est nommé de différentes manières : il s'appelle également plan d'administration, planning de prise des médicaments, plan de posologie, etc Un plan de prise des médicaments est un planning rappelant au patient les médicaments à prendre, leurs modalités d'administration, leurs indications, leurs durées de traitement ainsi que d'autres commentaires. Le plan de prise est un outil intéressant surtout chez des patients ayant plusieurs pathologies chroniques nécessitant la prise de nombreux traitements médicamenteux. Il améliore l'observance, l'administration des médicaments afin d'optimiser l'efficacité de ceux-ci, et éventuellement de limiter certains effets indésirables. Un plan de prise est personnalisable en fonction des difficultés du patient. En plus de ces informations, des photographies de comprimés, gélules à administrer peuvent être insérées dans le document. Plusieurs exemples de plans de prise sont à retrouver en Annexe 10. Le plan de prise se présente en format manuscrit que le patient ou le professionnel complète avec toutes les informations nécessaires et respectant la prescription médicale.

Le laboratoire Mylan a créé un site internet permettant la création d'un plan de prise, accessible à l'URL suivant : www.mylanmeilleuresanté.fr. Ce site est un outil très pratique puisqu'il permet de rentrer les médicaments un par un avec un dictionnaire de tous les médicaments existants. Le patient crée un compte personnalisé en rentrant son nom, prénom, une adresse e-mail et un mot de passe. Si le patient ne veut pas utiliser son nom et prénom, rien ne l'empêche d'utiliser un pseudonyme. Puis il rentre un à un les médicaments en précisant le dosage, la forme pharmaceutique, la quantité à prendre dans la journée, les conditions de prise, la durée du traitement pour les traitements ponctuels, et il a la possibilité d'ajouter des notes personnelles. Ensuite, le tout est consigné sur un planning hebdomadaire avec les différentes informations complétées (cf. Annexe 11). S'il le souhaite, le patient n'a plus qu'à imprimer le plan de prise. Ce site est également intéressant car le patient a la possibilité de noter ses rendez-vous médicaux et de recevoir une alerte par e-mail afin de ne pas oublier un rendez-vous. Il y a aussi beaucoup d'informations de santé accessibles, des liens vers des associations de patients, etc ... (Laboratoire MYLAN 2019).

Le pharmacien doit rappeler au patient que le plan de prise n'est pas une ordonnance et lorsqu'il y a un changement de posologie, de dosage, un traitement instauré ou arrêté, il faut que le patient ou le professionnel de santé modifie le plan de prise.

2.1.3.2 Le pilulier

Le pilulier est un récipient servant à préparer et stocker les médicaments à administrer précisément. Il existe deux sortes de pilulier : journalier ou semainier. Le plus souvent, c'est un récipient en plastique fermé par un couvercle transparent permettant le fractionnement des diverses prises de médicaments de la journée. Ils sont le plus souvent fractionnés en matin, midi, soir, coucher et éventuellement si besoin. Les semainiers sont identiques sauf que sur chaque boîte est inscrit un jour de la semaine. Il existe de nombreuses variétés de pilulier permettant à chaque patient de choisir celui qui lui convient.



Figure 60 : Exemple de semainier trouvé dans le commerce (Laboratoire ANABOX 2019)

Le pilulier est un outil très pratique pour le patient pour des nombreuses raisons. Tout d'abord, il permet au patient de sécuriser la prise du médicament et d'améliorer l'observance car il se repère grâce aux moments de prise en voyant rapidement l'omission d'une prise. Il lui évite également de préparer à chaque prise ses médicaments car avec le semainier, le patient prépare ses médicaments une fois par semaine lui évitant la manipulation quotidienne de tous les conditionnements, et le risque d'erreur. Il est, évidemment, complété en fonction des diverses prescriptions médicales du patient.

Le pilulier peut être complété par le patient, un aidant, une infirmière ou encore le pharmacien. Selon les capacités du patient, le médecin peut prescrire la préparation du pilulier par un infirmier. Si la personne n'est plus apte à la prise de ses médicaments, le médecin peut aussi prescrire un passage infirmier plusieurs fois afin d'administrer les médicaments au patient. Les pharmaciens effectuent aussi des piluliers mais aucune prise en charge n'existe. Certaines officines proposent cette prestation à la charge financière du patient. Dans le cas des thérapies ciblées, il est conseillé de laisser les médicaments dans leur blister dans le pilulier. C'est une recommandation valable pour l'ensemble des anticancéreux.

2.1.3.3 Application mobile d'aide à la prise des médicaments

Le téléphone portable est un outil technologique ayant révolutionné les systèmes des communications. De nos jours, il n'est plus seulement utilisé pour sa fonction de base : la téléphonie mobile. Désormais, le Smartphone est un outil doté de caméras et d'appareils photographiques, de processeurs permettant l'utilisation de nombreuses applications mobiles (banque, jeux vidéo, média, musique, etc ...). Même si cet outil est possédé largement chez les jeunes générations, les générations plus âgées commencent à l'utiliser et à l'intégrer dans leur vie quotidienne. C'est pourquoi, il est intéressant de l'intégrer dans le domaine de santé, et plus particulièrement dans l'aide à la prise des médicaments.

De nombreuses applications mobiles ont été créées afin d'aider les patients quotidiennement dans la prise des médicaments. Elles sont créées par diverses sociétés comme par exemple le laboratoire pharmaceutique Biogaran, et sont gratuites même si certaines affichent de la publicité. Ces nombreuses applications sont plus ou moins bien faites avec comme but global d'enregistrer tous les médicaments pris par le patient avec les modalités d'administration, la posologie, le dosage, les horaires de prise, etc ... afin de déclencher une notification, une sonnerie sur le Smartphone du patient pour la prise du médicament à l'heure indiquée.

Certaines applications possèdent plus d'options comme l'ajout dans un calendrier des rendez-vous médicaux, la tenue d'un journal de prise imprimable, l'enregistrement des coordonnées des professionnels de santé du patient, l'enregistrement de certaines mesures médicales (la température corporelle, les glycémies, les tensions artérielles), des conseils, etc Toutes ces applications sont téléchargeables sur les deux plus grands sites d'applications mobiles.

Le conseil à donner aux patients est de choisir une application disposant d'une base de données de tous les médicaments disponibles en France car plusieurs applications ne proposent pas de choix lorsque le patient rentre la DCI ou le nom princeps. De plus, il existe de nombreuses applications étrangères non traduites pouvant induire en erreur les patients avec des difficultés linguistiques. Personnellement après avoir testé plusieurs applications mobiles, les applications MyTherapy, totum'rappel et Médi'Rappel sont les plus intéressantes. L'avantage de totum'rappel et Médi'Rappel est que l'application propose de scanner le code datamatrix des emballages des médicaments du patient.

2.1.4 Conseils associés à la prise des traitements

Lors de la dispensation, le pharmacien ne doit pas omettre de donner au patient certaines informations essentielles à l'efficacité du traitement. On retrouve dans ces informations, les modalités de prise du médicament, les marches à suivre en cas d'oubli, de vomissements, etc ..., qui sont différentes d'une molécule à l'autre mais nécessaire à connaître pour le patient. Dans tous les cas, le patient ne doit jamais arrêter ou modifier le traitement sans avis du médecin prescripteur. Le patient doit se laver soigneusement les mains avant et après la manipulation de toutes ces thérapies ciblées. De plus, il ne doit pas jeter ni les emballages, ni les comprimés restants à la poubelle mais les rapporter chez le pharmacien.

2.1.4.1 Vemurafenib (ZELBORAF®)

Le Vemurafenib est administré deux fois par jour soit une prise le matin et le soir. Chaque dose doit être prise de la même manière matin et soir, à 12 heures d'intervalle, soit pendant le repas soit toujours en dehors. La prise des deux doses quotidiennes à jeun est à éviter, donc il est préférable de conseiller au patient de prendre le traitement pendant les repas. Il ne faut pas que le patient croque ou écrase les comprimés. En cas d'omission d'une prise, le patient peut prendre la dose jusqu'à 4 heures avant la dose suivante soit en théorie dans les 8 heures après la dose omise. En cas de vomissement, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire et attendre la prochaine administration (VIDAL 2019j).

2.1.4.2 Cobimetinib (COTELLIC®)

Le Cobimetinib est administré en une prise quotidienne pendant ou en dehors du repas, de manière cyclique sur 28 jours avec 21 jours d'administration consécutifs suivi de 7 jours d'arrêt. En cas d'oubli de prise, le patient prend la dose si l'oubli est de moins de 12 heures. Si c'est plus de 12 heures, il attend la prochaine prise. En cas de vomissement suite à l'administration, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire et attendre la dose suivante (VIDAL 2019a).

2.1.4.3 Dabrafenib (TAFINLAR®)

Le Dabrafenib est administré en deux prises journalières à 12 heures d'intervalle. Il doit être administré en dehors des repas, soit 1 heure avant ou 2 heures après. Le pharmacien doit insister auprès du patient sur la prise du médicament aux mêmes moments de la journée. Les gélules de Dabrafenib ne doivent pas être ouvertes lors de l'administration. En cas d'oubli, le patient prend la dose s'il reste plus de 6 heures avant la prochaine prise (VIDAL 2019h).

2.1.4.4 Trametinib (MEKINIST®)

Le Trametinib est administré en une prise journalière. Le médicament est pris en dehors des repas, soit 1 heure avant ou deux heures après à heure fixe. En cas d'oubli, le traitement est pris jusqu'à 12 heures après l'oubli (VIDAL 2019d).

2.1.5 Les interactions médicamenteuses

Une interaction médicamenteuse est une modification de l'activité thérapeutique d'un médicament liée à la prise d'un ou plusieurs autres médicaments dans le cadre d'un traitement pouvant mener à des conséquences plus ou moins graves pour la santé du patient. Les thérapies ciblées utilisées dans le traitement du mélanome cutané, peuvent interagir avec d'autres médicaments, modifiant leurs concentrations plasmatiques, mais certains médicaments peuvent également modifier les concentrations plasmatiques des thérapies ciblées. Ces médicaments interagissent de deux manières : soit des interactions par addition et/ou potentialisation d'un effet indésirable soit par interactions pharmacocinétiques.

2.1.5.1 Les interactions par addition et/ou potentialisation d'un effet indésirable

2.1.5.1.1 Majoration des effets cardiaques : allongement de l'espace QT et risque de torsade de pointes

Les inhibiteurs de BRAF (Vemurafenib (ZELBORAF®) et Dabrafenib (TAFINLAR®)) provoquent un effet indésirable : l'allongement de l'intervalle QTc. L'intervalle QT est une des données électriques de l'électrocardiogramme (ECG) correspondant à la durée électrique de la contraction cardiaque (systole). Son allongement est associé à un risque accru de développer de graves troubles du rythme (torsades de pointe) pouvant aller jusqu'à la mort subite.

Bien que ce risque soit relativement faible avec les inhibiteurs de BRAF, il est favorisé par l'association de plusieurs médicaments utilisés de façon concomitante : soit avec un médicament lui-même torsadogène ou susceptible d'allonger le QT, soit avec un médicament bradycardisant (y compris les bêtabloquants en collyre), soit avec un médicament hypokaliémiant (Institut National du Cancer 2016c). La liste de ces médicaments se trouve en Annexe 12.

Ces interactions médicamenteuses font l'objet de précaution d'emploi chez les patients ayant un trouble du rythme et/ou une cardiopathie préexistante (OncoNormandie Réseau Régional de Cancérologie 2016).

2.1.5.1.2 Majoration des myopathies

Les inhibiteurs de MEK sont responsables de la survenue d'atteintes musculaires, pouvant aller jusqu'à la rhabdomyolyse. Le professionnel de santé doit garder en mémoire que ce risque est majoré en cas d'association des inhibiteurs de MEK avec un autre médicament pourvoyeur de ces effets indésirables comme les statines, les fibrates ou les glucocorticoïdes. En cas de myalgies ou d'arthralgies, le patient doit consulter son médecin généraliste ou son oncologue pour écarter le risque de rhabdomyolyse. Attention, les inhibiteurs de BRAF provoquent, également, des myalgies et des arthralgies pouvant être sous estimées par le professionnel de santé (Institut National du Cancer 2016c) (VIDAL 2019d).

2.1.5.1.3 Majoration du risque de phototoxicité

Toutes les thérapies ciblées, que ce soit les inhibiteurs de BRAF ou de MEK sont des médicaments photosensibilisants. Cet effet indésirable est majoré en cas d'association avec d'autres médicaments photosensibilisants comme les antidépresseurs imipraminiques, les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), certains antibiotiques (les cyclines, les fluoroquinolones), certains antiarythmiques (amiodorone), etc... (Barbaud, Tréchet, et Béani 2011).

2.1.5.2 Les interactions pharmacocinétiques

Certains médicaments sont susceptibles de modifier l'exposition thérapeutique des inhibiteurs de protéine kinase. Certains d'entre eux modifient également l'exposition thérapeutique de certains médicaments. Dans le cas des thérapies ciblées du mélanome cutané, les interactions sont liés à l'inhibition ou l'activation des cytochromes P450 (CYP P450) et de la glycoprotéine P (P-gp).

Les cytochromes sont des enzymes ubiquitaires intervenant dans le métabolisme des substrats endogènes ou exogènes à l'organisme, notamment les médicaments. Le métabolisme des substrats les modifie structurellement et favorise leur élimination de l'organisme par les urines, les selles, la sueur ou encore la respiration. Il existe plusieurs familles et sous-familles de cytochromes (exemple : CYP1A2, CYP3A4, ...). Dans le cas des médicaments, le métabolisme est essentiellement hépatique, et, le plus souvent, un médicament est métabolisé par plusieurs cytochromes.

La glycoprotéine P est un transporteur membranaire permettant le passage d'une molécule de part et d'autre des membranes externes des cellules. Elle est localisée dans plusieurs tissus, tels que les intestins, les reins, le foie, le système immunitaire, au niveau de la barrière hémato-encéphalique et le placenta. Tout comme les cytochromes, la P-gp est un facteur déterminant dans le devenir des médicaments dans l'organisme. Elle intervient dans de nombreuses étapes comme l'absorption, la distribution et l'élimination de substrats médicamenteux. La P-gp est la source d'une grande variabilité interindividuelle, qui peut expliquer en partie les différences de biodisponibilité de certains médicaments, conduisant à une augmentation de la toxicité ou à une diminution d'efficacité d'un traitement. Les médicaments interagissant sur l'activité de la P-gp interagissent également sur l'activité du CYP3A4. (Netgen 2004) (Collège National de Pharmacologie Médicale 2019).

2.1.5.2.1 Médicaments susceptibles modifier l'exposition thérapeutique des thérapies ciblées

Les thérapies ciblées utilisées dans le traitement du mélanome cutané sont, principalement, toutes métabolisées par le CYP3A4 sauf le Trametinib (MEKINIST®) pour lequel le CYP3A4 est une voie mineure de métabolisation. Par contre, toutes les thérapies ciblées sont des substrats de la P-gp.

Certains médicaments ou substrats, qui sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp, augmentent la concentration plasmatique de la thérapie ciblées : ils sont ainsi susceptibles d'augmenter l'incidence et/ou la sévérité de certains effets indésirables. On retrouve le jus et la pulpe de pamplemousse, l'amiodarone, les inhibiteurs calciques (Diltiazem, Verapamil), les antifongiques azolés (Kétoconazole, Fluconazole, ...), les antiviraux inhibiteurs de protéases (Ritovanir, Atazanavir, ...), la plupart des macrolides (Clarithromycine, Josamycine, Télithromycine, ...), etc ... (Institut National du Cancer 2016c).

En revanche, d'autres médicaments ont l'effet inverse. Ils diminuent la concentration plasmatique des thérapies ciblées, et, par conséquent, leur efficacité clinique. Ce sont des inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp. Les substances inductrices du CYP3A4 sont l'alcool en prise chronique, le tabac, le millepertuis, des anticonvulsivants (Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne) et des anti-infectieux (Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Névirapine, Griseofulvine). Certaines de ces molécules (Rifampicine, millepertuis, Phénytoïne) sont aussi inductrices de la P-gp comme le Ritonavir, la Vinblastine, la Doxorubicine et la Dexaméthasone (Aegerter 2011).

Le Dabrafenib (TAFINLAR®) est impacté par les modificateurs du pH gastrique comme les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), les antihistaminiques H2 (anti-H2), les hydroxydes d'aluminium et de magnésium. Ces modificateurs du pH gastrique diminuent la concentration plasmatique du Dabrafenib. L'utilisation des hydroxydes d'aluminium et de magnésium est possible en respectant un intervalle de deux heures avec la prise de la thérapie ciblée et un intervalle de 10 heures avec les IPP et anti-H2. De plus, la Cimétidine (anti-H2) est déconseillée car elle est également inhibitrice du CYP3A4

Toutes ces interactions sont déconseillées sauf pour le millepertuis qui est une contre-indication formelle. Ces associations doivent, le plus souvent, être évitées, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque par le thérapeute. Elles imposent une surveillance étroite du patient (ANSM 2018b).

2.1.5.2.2 Médicaments dont la pharmacocinétique est altérée par les thérapies ciblées

Les thérapies ciblées sont des médicaments pouvant augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques de différents médicaments. Plus particulièrement, les inhibiteurs de BRAF sont inhibiteurs de CYP1A2 et inducteurs du CYP3A4. Donc, ils augmentent la concentration plasmatique des médicaments métabolisés par le CYP1A2 et diminuent la concentration plasmatique des médicaments métabolisés par le CYP3A4. Les médicaments à marges thérapeutiques étroites doivent faire l'objet d'un suivi plus rigoureux comme les anti-vitamines K où il faut renforcer la surveillance de l'International Normalized Ratio (INR) à cause du risque majoré d'hémorragies car les inhibiteurs de BRAF augmentent la concentration plasmatique des anti-vitamines K. A l'inverse, ils diminuent les concentrations plasmatiques des pilules contraceptives oestroprogestatives et de la Digoxine. Ces interactions nécessitent une surveillance plus étroite. Dans le cas des pilules contraceptives, l'utilisation d'un autre moyen de contraception est recommandée. Pour la Digoxine, un contrôle plus fréquent de la digoxinémie est nécessaire (VIDAL 2019j), (VIDAL 2019h).

Le Trametinib (MEKINIST®) est un inhibiteur transitoire du transporteur membranaire BRCP au niveau intestinal. Cette interaction est limitée si un intervalle de deux heures avec les substrats de BRCP (Rosuvastatine, Pitavastatine) est respecté (VIDAL 2019d).

2.2 La prévention, gestion et suivi des effets indésirables des traitements du mélanome cutané

Quelque soit le type de traitement proposé au patient dans le mélanome cutané, les effets indésirables sont souvent redoutés avant même d'entamer une thérapie ou un protocole de soin. Ils sont le résultat d'une anticipation ressentie avant de recevoir un traitement, d'une toxicité directe du médicament ou encore d'un comportement inadapté et d'un défaut d'éducation thérapeutique du patient. Chaque traitement utilisé dans le mélanome cutané possède ses propres effets indésirables. Même si certains sont récurrents et communs à la plupart des traitements, d'autres sont plus rares et limités à certaines thérapies. Pour des raisons de praticité et de redondance, les principaux effets indésirables des traitements du mélanome cutané sont regroupés dans des tableaux ci-après avec leurs conseils associés et leur prise en charge médicale.

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé de première ligne face aux divers effets indésirables. Son rôle est de prévenir, de gérer et de suivre les effets indésirables. La prévention des effets indésirables s'effectue en règle générale lors de la dispensation des médicaments disponibles à l'officine ou des médicaments associés à ces thérapies afin de les limiter. La gestion et le suivi des effets indésirables s'effectuent, principalement, lors de la visite, d'une communication téléphonique du patient ou du passage à l'officine d'un proche du patient. Le pharmacien d'officine possède peu de marges de manœuvre concernant les effets indésirables car, en fonction des traitements, il connaît la gravité des effets indésirables et il sait orienter le patient vers une consultation médicale. En règle générale, les patients ont accès rapidement à une consultation, que ce soit avec l'équipe médicale spécialisée ou le médecin généraliste. Même s'il peut agir sur certains effets indésirables en donnant et rappelant des conseils hygiéno-diététiques ou dispensant de l'automédication, il est toujours recommandé de prévenir ou de contacter l'équipe médicale suivant le patient. Le pharmacien est un professionnel permettant d'orienter, de conseiller ainsi que de rassurer le patient à propos des effets indésirables.

Conseils associés à la prévention et à la prise en charge des effets indésirables			
Effets indésirables Digestifs	A favoriser	A éviter	Prise en charge médicale
Diarrhée Colites	Privilégier les féculents (riz, pâtes, pommes de terre), les carottes cuites, les bananes Bien se réhydrater (au minimum 2L/jour) Réintroduction progressive des autres aliments	Les aliments riches en fibres (légumes, fruits), les matières grasses, les fritures, les oléagineux, les produits laitiers, les épices, l'alcool, le café	Traitement par anti diarrhéique : Loperamide dès les premiers symptômes Contrôle de la kaliémie et calcémie corrigée à considérer en fonction du traitement (toxicité cardiaque) Attention surveillance de la fièvre Si sévères et traitement par immunothérapie : corticothérapie +/- traitement immunosuppresseur
Nausées, Vomissements	Fragmenter les repas en privilégiant les repas froids ou tièdes et légers Boire par petite gorgée toute la journée Réintroduction progressive des aliments	Les aliments gras, très sucrés, épicés, à fortes odeurs. La fumée du tabac, les parfums S'allonger après le repas	Traitement par antiémétique : Metoclopramide, Metopimazine Autres traitements en fonction des thérapies utilisées : sétrons, antagoniste neurokinines de type 1 (NK1) Réhydratation dans les formes sévères
Constipation	Bonne hydratation (1.5 à 2L/jour) Régime riche en fibre (légumes, céréales complètes, fruits) Activité physique régulière	Aliments favorisant constipation (chocolat, fromages, œufs, féculents) L'inactivité	Prise en charge classique de la constipation avec laxatifs Osmotiques, de lest ou lubrifiants. Eviter laxatifs stimulant pouvant provoquer des irritations de la muqueuse digestive

Mucites	<p>Hygiène bucco-dentaire stricte avec utilisation de brosse à dents très souples de types chirurgicales. Brossage de dents avec dentifrice doux (sans menthol) après chaque repas + bain de bouche au bicarbonate de sodium.</p> <p>Examen journalier de la bouche</p> <p>Alimentation liquide froide</p> <p>Humidification régulière de la bouche et des lèvres</p>	<p>Aliments trop salés, trop épicés, trop chauds</p> <p>Aliment favorisant l'apparition d'aphtes : noix, gruyère</p> <p>Bain de bouche contenant de l'alcool</p> <p>Tabac, alcool</p>	<p>Attention particulière à la facilité d'alimentation du patient</p> <p>Evaluation bucco-dentaire par un dentiste avant traitement</p> <p>Bain de bouche au bicarbonate de sodium 14 %.</p> <p>Si besoin traitement par antimycosique (FUNGIZONE®) associé avec anesthésiques locaux</p>
Perte d'appétit	<p>Manger accompagné, dans un cadre agréable</p> <p>Travailler la présentation des plats</p>	<p>Aliments à fortes odeurs</p> <p>De manger dans la cuisine</p>	<p>Surveillance de la dénutrition</p>

Effets indésirables cutanés	A favoriser	A éviter	Prise en charge médicale
Troubles cutanés : prurit, sécheresse, éruption cutanée, rash	Utilisation de savon doux à pH neutre sans parfums de qualité Hydratation régulière avec un agent hydratant (crème, baume, lait) sans parfum, hypoallergénique et spécial peau sensible Maquillage non comédogène	Exposition solaire prolongée Eau trop chaude	Traitement par antihistaminique H1, dermocorticoïdes, si besoin antibiotiques topiques Avis dermatologique si troubles ou étendues trop importants
Photosensibilité	Ecrans solaires UVA/UVB + baume à lèvres + lunettes solaires Conseils solaires : vestimentaires, heures à éviter, ... Bonne hydratation cutanée	Exposition solaire	Traitement par antihistaminique H1, dermocorticoïdes, si besoin antibiotiques topiques
Carcinome épidermoïde, nouveau mélanome primitif	Auto- examen totale de la peau régulier		Exérèse et poursuite du traitement Evaluation dermatologique à l'instauration puis mensuelle jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement

<p>Syndrome main-pied, hyperkératose</p>	<p>Manucure et pédicure avant la prise du traitement puis régulière</p> <p>Savon doux, surgras et sans parfum</p> <p>Application régulière de crème hydratante et émolliente</p> <p>Immersion mains et pieds dans eau fraîche en cas de douleurs</p> <p>Semelles orthopédiques modifiant les points d'appuis</p>	<p>Exposition des mains et pieds à la chaleur : soleil, eau chaude</p> <p>De porter des gants, chaussettes, chaussures, vêtements, ou bijoux trop serrés</p> <p>Les activités entraînant un frottement de la peau : activités ménagères, jardinage</p> <p>Marche à pied prolongée et course à pied</p> <p>Pansements adhésifs ou bandages serrés</p>	<p>Recherche d'hyperkératose, conseils de chaussage</p> <p>Application crèmes émollientes et kératolytiques à base d'urée, d'acide salicylique, d'acide lactique</p> <p>Si inflammation : dermocorticoïdes</p> <p>Si douleurs : antalgiques standards (Paracétamol)</p>
<p>Alopécie, modification des phanères</p>	<p>Utilisation brosse souple à poils très doux</p> <p>Coupe de cheveux courte</p> <p>Ongles : vernis durcisseurs</p>	<p>Soins agressifs : coloration, décolorations, défrisages, épilation</p>	<p>Orientation du patient vers esthéticienne ou perruquier afin de donner des conseils sur le maquillage, le port de perruques, de foulards, chapeaux.</p>
<p>Carcinome épidermoïde, nouveau mélanome primitif</p>	<p>Auto- examen totale de la peau régulier</p>		<p>Exérèse et poursuite du traitement</p> <p>Evaluation dermatologique à l'instauration puis mensuelle jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement</p>

Effets indésirables cardiaques	A favoriser	A éviter	Prise en charge médicale
Hypertension artérielle (HTA)	Conseils hygiéno-diététiques de l'HTA Auto-mesure tensionnelle avec tensiomètre : au repos, 3 mesures matin et soir pendant 3 jours		Mesure de la tension artérielle aux deux bras avant la mise en place du traitement et en phase d'équilibre : 1 fois par semaine puis 1 fois par mois (privilégier auto-mesure à domicile) Traitement de première intention : IEC, Sartan
Insuffisance cardiaque	Sensibiliser le patient aux symptômes : dyspnée, toux, œdème périphérique		Examen clinique + évaluation Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche en cas de signes cliniques Prise en charge par cardiologue
Allongement du QT	Surveillance de l'association avec d'autres médicaments torsadogènes ou allongeant l'intervalle QT		Surveillance par ECG et ionogramme

Effets indésirables oculaires	A favoriser	A éviter	Prise en charge médicale
Baisse d'acuité visuelle Uvéite	Sensibiliser le patient à une diminution de sa vision, d'un œil rouge avec parfois une douleur et une photophobie		Consultation ophtalmologique urgente

Effets indésirables hématologiques	A faire	A éviter	Prise en charge médicale
Anémie	Sensibiliser le patient aux symptômes : fatigue persistante, dyspnée, pâleur, étourdissement, vertiges. Repos	Les fatigues inutiles, activités prolongées et épuisantes Les changements de posture rapides (vertiges)	Contrôle régulier de la Numération de la Formule Sanguine (NFS) Traitement de la cause + transfusion sanguine si besoin
Leucopénie	Sensibiliser le patient aux symptômes : fièvre > 38.5°C, frissons, toux, expectoration Précautions pour diminuer le risque de blessure	Eloignement des personnes malades (rhume, grippe,...) Activités blessantes : jardinage, bricolage Aliments crus pouvant contenir des germes : légumes, fruits, viandes, poissons, fromages non pasteurisés.	Contrôle régulier de la Numération de la Formule Sanguine (NFS) Si complications infectieuses : antibiotiques
Thrombocytopénie	Sensibiliser le patient aux ecchymoses et saignements Utilisation d'un rasoir électrique	Thermomètre rectale Activités à risque	Contrôle régulier de la Numération de la Formule Sanguine (NFS) Si besoin, transfusion de plaquettes

Autres effets indésirables	A favoriser	A éviter	Prise en charge médicale
Arthralgie, Myalgie, Rbdomyolyse	Hydratation régulière et suffisante	Gestes répétitifs Efforts physiques intenses	Traitement symptomatique par antalgique : Paracétamol Supplémentation possible en magnésium et vitamine B6 Dosage de la Créatine Phosphokinase (CPK) et kaliémie Recherche d'interactions médicamenteuses : statines, fibrates
Asthénie	Activité physique adaptée en privilégiant les activités indispensables et procurant un bien-être Alimentation équilibrée, riche en protéine Prise en charge psychologique		Recherche d'étiologies : anémie, traitement, douleur, dépression, troubles du sommeil, malnutrition, endocrines
Atteinte hépatique	Surveiller symptômes d'une atteinte hépatique : nausées, vomissements, douleurs abdominales, ictère et fièvre		Bilan des enzymes hépatiques à l'instauration et mensuellement des inhibiteurs de BRAF
Pancréatite	Surveillance de douleurs abdominales inexpliquées		Dosage amylase et lipase sérique

Figure 61 : Conseils associés et prise en charge des effets indésirables des divers traitements du mélanome cutané. Sources : (Institut National du Cancer 2016d), (Berthozat, Boulieu, et Charbonnel 2014b), (Bontemps 2012), (Institut National du Cancer 2016c),

2.3 Le pharmacien : un soutien

2.3.1 L'écoute

Le mélanome cutané, comme tout cancer, n'est pas un sujet facile à aborder. Il concerne beaucoup de familles et chacun y est personnellement confronté avec plus ou moins de proximité. Il suscite la peur, l'effroi, la résignation et/ou la tristesse. Chaque patient perçoit le cancer différemment, passant par différentes étapes et différents ressentis de l'annonce à l'acceptation. Le pharmacien ne peut pas forcer un patient à parler de sa maladie, mais il doit savoir se rendre disponible et à l'écoute dans un espace confidentiel. En cas de besoin, le pharmacien peut lui suggérer, en lien avec l'équipe médicale, de consulter un psychothérapeute afin de l'aider dans son cheminement.

2.3.2 Orientation vers des soins de support

La prise en charge d'un mélanome cutané ne s'arrête pas au traitement seul de la maladie. Les soins de support ou les soins oncologiques de support sont l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie. Ils se font en association avec les traitements spécifiques du mélanome cutané. L'objectif est de proposer une approche globale de la personne et d'assurer la meilleure qualité de vie possible du patient sur le plan physique, psychologique et social. Ils prennent en compte la diversité des besoins des malades et de leur entourage. De nombreux professionnels sont impliqués dans les soins de support qu'ils soient professionnels de santé ou non comme les médecins, les pharmaciens, les infirmiers, les diététiciens, les kinésithérapeutes, les psychologues, les assistantes sociales, les bénévoles, etcGénéralement, le patient apprend l'existence des soins de support par l'équipe médicale qui, en fonction de ses difficultés et de ses besoins, évalue et lui propose divers services. Les soins de support sont assurés par des équipes multidisciplinaires œuvrant dans des lieux de soins et en ville.

La pharmacie d'officine est un lieu où le patient reçoit des soins de support. Le pharmacien est un professionnel avec de nombreuses compétences qui conseille, apporte une écoute, une aide et qui sait orienter le patient vers un professionnel compétent lorsqu'il y a besoin. Bien évidemment, il a des compétences sur le médicament mais aussi en nutrition, en homéothérapie, dans le maintien à domicile, en phytothérapie, en aromathérapie, etc Ces soins doivent être en adéquation avec la prise en charge thérapeutique de la maladie du patient.

2.3.3 Orientation vers des associations de patients

Le pharmacien, lorsqu'il le juge nécessaire, peut orienter un patient vers une association de patients. Ces associations de patients ont pour rôle de rompre l'isolement pouvant être provoqué par la maladie, de faire connaître ou reconnaître des affections souvent mal connues comme les maladies rares. Elles assurent une bonne information médicale au malade, des actions de sensibilisation, rassemblent des fonds pour la recherche médicale, participent à des essais cliniques, et accompagnent les patients dans leur cheminement contre la maladie. Dans le mélanome, deux associations existent : Vaincre le mélanome et Association Mélanome Sans Angoisses (AMESA). Ces associations possèdent un site internet où le patient retrouve de nombreuses informations sur le mélanome, sur la prise en charge, des témoignages, des forums pour discuter avec d'autres personnes, etc Certaines associations proposent des groupes de paroles pour les familles et patients ainsi que des entretiens téléphoniques.

2.3.4 Mise à disposition de documentations

Le pharmacien et ses collaborateurs sont en première ligne face aux croyances populaires, au charlatanisme et à la désinformation et ils ont le devoir de contrer les informations erronées potentiellement nocives. Le pharmacien, de par sa formation et son expérience, possède les compétences pour orienter le patient vers des informations fiables.

Dans le mélanome cutané, il existe plusieurs sites internet fournissant une information fiable et à jour ainsi que de nombreux documents téléchargeables par le patient. Ces sites délivrent une information très complète pouvant provoquer une appréhension chez le patient : c'est pourquoi le pharmacien est là afin d'orienter le patient vers une information en fonction de ses besoins. Les sites internet intéressants sont les sites du Réseau Mélanome Ouest (www.reseau-melanome-ouest.com), d'InfoCancer (www.arcagy.org/infocancer) et de l'INCA (www.e-cancer.fr). Le site de l'INCA est le plus complet car le patient retrouve toutes les informations sur la maladie, la prise en charge thérapeutique, mais aussi beaucoup d'informations sur la qualité de vie, les démarches sociales, les droits du patient, la vie professionnelle, les aidants, etc

De nombreux documents sont, également, téléchargeables comme le guide patient sur les traitements du mélanome de la peau (Institut National du Cancer 2016d) ou des fiches de bon usage des médicaments que le pharmacien donne aux patients. On trouve ces fiches sur le site internet de l'OMEDIT Normandie (Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique de Normandie). Les fiches conseils patients résument les informations essentielles à connaître sur le médicament pris par le patient. Il existe des fiches pour les Inhibiteurs de BRAF et de MEK. De plus, des fiches conseils à destination des professionnels de santé sont disponibles. Toutes les fiches existantes sont disponibles en Annexe 13 et 14.

CONCLUSION

Le mélanome cutané est le cancer cutané le moins fréquent, mais aussi le plus grave en raison de sa forte capacité à métastaser, avec 15 000 nouveaux cas, et 1700 décès en France, par an. L'incidence de ce cancer ne cesse d'augmenter depuis les années 1980, même si depuis 2005, un léger ralentissement de cette croissance est observé. La mortalité, quant à elle, stagne chez l'homme et diminue chez la femme.

Le mélanome cutané se présente sous de nombreuses formes histologiques avec des caractéristiques différentes en termes de prolifération, d'évolutivité, de localisation, de phototype et de pronostic. Cette classification histologique tend à évoluer vers une classification moléculaire, due au séquençage à haut débit, et la découverte de nombreuses mutations (*BRAF*, *NRAS*, *PTEN*, *KIT*) retrouvées à des fréquences importantes dans les mélanomes cutanés.

De nombreux facteurs de risque du mélanome cutané ont été identifiés. L'exposition aux rayonnements ultraviolets est le facteur externe principal. Dans notre société moderne, le bronzage est un marqueur d'esthétisme, social, de mode, et de bonne santé, amenant à la pratique industrielle du bronzage artificiel. L'exposition volontaire solaire n'est pas la seule cause d'exposition aux UV. La profession est aussi un facteur de risque car certaines professions exposées aux UV, à des substances ou à des agents physiques ont un risque augmenté comme dans l'aviation civile, dans l'industrie pétrochimique, etc Des facteurs de risque constitutifs sont également identifiés.

La prise en charge du mélanome cutané passe par le diagnostic le plus précoce possible des lésions suspectes. On sait que le pronostic et la survie sont liés à la stadification du mélanome. Plus le mélanome est diagnostiqué à un stade avancé, moins le pronostic et la survie sont favorables. Le diagnostic se confirme exclusivement par l'examen anatomopathologique de la pièce d'exérèse. En fonction de la stadification, des examens complémentaires sont réalisés.

La chirurgie reste le traitement de référence du mélanome cutané. Depuis quelques années, l'essor de l'immunothérapie et des thérapies ciblées moléculaires a révolutionné la prise en charge thérapeutique du mélanome cutané aux stades avancés en termes de survie, de taux de réponse plus important, et d'amélioration de qualité de vie des patients, par rapport aux chimiothérapies de référence.

Le suivi post-thérapeutique est un point essentiel après la prise en charge thérapeutique car il y a un risque de récurrence à 5 ans très important. Ce risque augmente d'autant que la stadification est élevée. Dans tous les cas, les patients ayant contracté un mélanome cutané seront suivis à vie.

La prévention du mélanome cutané repose sur la prévention primaire, qui agit sur les facteurs de risque, et sur la prévention secondaire, qui agit sur la reconnaissance et le diagnostic précoce. La prévention primaire est axée sur la diminution de l'exposition de la population aux différentes sources de rayonnements UV (naturels et artificiels). Cette prévention est promue, chaque année, par des campagnes de prévention sur différents médias en adressant des recommandations simples à réaliser. D'après le baromètre du cancer de 2015, cette prévention ne semble pas porter ses fruits car de nombreuses fausses croyances subsistent toujours présentes chez une part importante de la population française. La prévention secondaire favorise le diagnostic précoce du mélanome cutané en promouvant l'auto-surveillance, les signes de détection, et la sensibilisation des professionnels de santé.

En France, il existe plus de 22 000 officines réparties sur l'ensemble du territoire. Le pharmacien d'officine est donc un professionnel de santé de proximité, accessible sans rendez-vous sur de longues plages horaires, et ayant de nombreuses compétences. Il possède un rôle prépondérant dans la prise en charge et la prévention du mélanome cutané. L'action du pharmacien passe par la promotion, la diffusion des messages de prévention, et le conseil sur les attitudes efficaces de protection. D'autre part, le pharmacien est un acteur de la prise en charge du mélanome cutané par la dispensation à l'officine de certains traitements, la diffusion d'information sur la prise en charge auprès des patients, la prévention et la gestion des effets secondaires des traitements, l'orientation vers les soins de support, et dans le soutien psychologique.

Le domaine de la santé, plus particulièrement la cancérologie, est en constante évolution. Même si le pharmacien est doté d'une formation initiale solide, il faut qu'il se forme tout au long de sa carrière afin de mettre ses connaissances à jour. De plus, le pharmacien doit veiller à la formation, et à la diffusion des informations auprès de ses collaborateurs. Le mélanome cutané, dont les progrès scientifiques et médicaux ont modifié totalement la prise en charge au cours de ces 10 dernières années, est une illustration parfaite de cette nécessité.

BIBLIOGRAPHIE

- Aegerter, V Amos. 2011.** « La P-Glycoprotéine, une pompe d'efflux : attention aux interactions médicamenteuses »
- Agache, Pierre. 2000.** *Physiologie de la peau et explorations fonctionnelles cutanées.* Paris: Tec et Doc.
- ANSM. 2011.** « Recommandations de bon usage des produits de protection solaire à l'attention des utilisateurs ».
- . **2018a.** « RTU KEYTRUDA (Pembrolizumab) »
https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2d929879398537ae15aa6a9d02a309c4.pdf.
- . **2018b.** « Thesaurus des interactions médicamenteuses ».
- . **2019a.** « RCP Carmustine ».
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0247617.htm>.
- . **2019b.** « RCP Lomustine ».
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0213525.htm>.
- Avril, M.-F., P. Bahadoran, O. Cabaret, O. Caron, A. de la Fouchardière, F. Demenais, L. Desjardins, et al. 2015.** « Recommandations pour le diagnostic de prédisposition génétique au mélanome cutané et pour la prise en charge des personnes à risque ». *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 142 (1): 26-36.
<https://doi.org/10.1016/j.annder.2014.09.606>.
- Avril, M.-F, et M Brondin. 2002.** *Soleil et peaux: bénéfiques, risques et prévention.* Paris: Masson.
- Barbaud, Annick, Philippe Tréchet, et Jean Claude Béani. 2011.**
« PHOTSENSIBILISATION »
- Beani, J.-C. 2012.** « Produits de protection solaire : efficacité et risques ». *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 139 (4): 261-72.
<https://doi.org/10.1016/j.annder.2012.01.022>.
- Beauty. 2015.** « Prendre soin de ses pieds en été ». *Beauty & Beauty* (blog).
<https://beauty-and-beauty.com/2015/08/07/prendre-soin-de-ses-pieds-en-ete/>.
- Bernard, GUILLOT, DUPUY Alain, PRACT Marc, JEUDY Géraldine, HINDIE Elif, JOUARY Thomas, et LECCIA Marie Thérèse. 2018.** « Actualisation des données

concernant le mélanome stade iii : nouvelles recommandations du groupe de cancérologie cutanée »

Berthozat, Charline, Roselyne Boulieu, et Jean-François Charbonnel. 2014. *Guide d'aide à l'usage des anticancéreux disponibles en officine*. Courbevoie: Les Éd. Le Moniteur des pharmacies - Newsmed.

Bertolotto, Corine, Fabienne Lesueur, et Brigitte Bressac de Paillerets. 2012.

« MITF : une clé génétique du mélanome et du carcinome rénal ? »

médecine/sciences 28 (3): 258-61.

<https://doi.org/10.1051/medsci/2012283010>.

Beylot, Gérald. 2010. « Les protections solaires ». *Actualités Pharmaceutiques* 49 (497): 55-58. [https://doi.org/10.1016/S0515-3700\(10\)70731-X](https://doi.org/10.1016/S0515-3700(10)70731-X).

Bontemps, Florence. 2012. *Le conseil à l'officine dans la poche*.

Cespharm. 2009. « Image et attachement des français à la profession de pharmacien ».

Chatzinasiou, F., C. M. Lill, K. Kypreou, I. Stefanaki, V. Nicolaou, G. Spyrou, E. Evangelou, et al. 2011. « Comprehensive Field Synopsis and Systematic Meta-Analyses of Genetic Association Studies in Cutaneous Melanoma ». *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 103 (16): 1227 - 35. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr219>.

Civatte, Jean, et Jacques Bazex. 2012. « Le bronzage artificiel: une menace bien réelle, mais évitable, pour la santé », *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, n° 18-19 (mai).

Collège National de Pharmacologie Médicale. 2019. « Transport PgP ». <https://pharmacomedicale.org/mobile/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/45-variabilites-pharmacocinetiques/98-transport-pgp>.

Cosmeticofficine. 2019. « L'épiderme : structure, physiologie et fonctions ». <http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/lepiderme/>.

CPAM. 2019. « Ameli, le site de l'assurance maladie en ligne ». <https://www.ameli.fr/assure>.

CPAM. 2019. « Découvrir le DMP ». <https://www.dmp.fr/ps/je-decouvre>.

Dalle, Stéphane, Tanguy Martin-Denavit, et Luc Thomas. 2006. « Hypervariabilité génotypique des mélanomes : Un défi thérapeutique ». *médecine/sciences* 22 (2): 178-82. <https://doi.org/10.1051/medsci/2006222178>.

- DGCCRF. 2016.** « Les appareils de bronzage et la nouvelle réglementation ». Le portail des ministères économiques et financiers. <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/appareils-bronzage-et-nouvelle-reglementation-0>.
- . **2019.** « Lunettes de soleil : comment choisir la bonne protection ? ». Le portail des ministères économiques et financiers. <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Lunettes-de-soleil>.
- Dr Roux. 2019.** « Dermoscopie des tumeurs de la peau ». <https://www.docteurcyrilroux.com/dermatologie-medicale/dermoscopie.html>.
- Dubertret, Louis. 2006.** *Soleil et santé*. Cachan (Val-de-Marne): Ed. Médicales internationales.
- Dumaz, N, et S Mourah. 2011** « Les voies de signalisation activées dans le mélanome et les principes actuels du génotypage »
- EYES ON CANCER. 2019.** « TRAINED EYES SAVE LIVES » <https://eyesoncancer.org/>.
- Fortes, Cristina, et Esther de Vries. 2008.** « Non solar Occupational Risk Factors for Cutaneous Melanoma ». *International Journal of Dermatology* 47 (4): 319-28. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2008.03653.x>.
- Gandini, Sara, Francesco Sera, Maria Sofia Cattaruzza, Paolo Pasquini, Damiano Abeni, Peter Boyle, et Carmelo Francesco Melchi. 2005.** « Meta-Analysis of Risk Factors for Cutaneous Melanoma: I. Common and Atypical Naevi ». *European Journal of Cancer* 41 (1): 28-44. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.10.015>.
- Gandini, Sara, Francesco Sera, Maria Sofia Cattaruzza, Paolo Pasquini, Orietta Picconi, Peter Boyle, et Carmelo Francesco Melchi. 2005.** « Meta-Analysis of Risk Factors for Cutaneous Melanoma: II. Sun Exposure ». *European Journal of Cancer* 41 (1): 45-60. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.10.016>.
- Gandini, Sara, Francesco Sera, Maria Sofia Cattaruzza, Paolo Pasquini, Roberto Zanetti, Cinzia Masini, Peter Boyle, et Carmelo Francesco Melchi. 2005.** « Meta-Analysis of Risk Factors for Cutaneous Melanoma: III. Family History, Actinic Damage and Phenotypic Factors ». *European Journal of Cancer* 41 (14): 2040-59. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.03.034>.
- Gaudy-Marqueste, C., S. Monestier, et J.-J. Grob. 2016.** « Mélanome ». *EMC - Dermatologie* 2 (3): 1-14. [https://doi.org/10.1016/S0246-0319\(07\)44812-9](https://doi.org/10.1016/S0246-0319(07)44812-9).
- Gentside. 2016.** « Les pires coups de soleil ». https://www.gentside.com/insolite/les-pires-coups-de-soleil-ils-auraient-mieux-fait-de-mettre-de-la-creme-solaire_art75911.html.

- Gouvernement du CANADA. 2011.** « Qu'est-ce que le rayonnement ultraviolet ? »
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-soleil/qu-est-que-rayonnement-ultraviolet.html>.
- Gouvernement du Canada, Innovation. 2007.** « Directives relatives aux vêtements avec protection UV ». <https://www.bureaudelaconcurrence.gc.ca/eic/site/cb-bc.nsf/fra/02391.html>.
- Gudmundsdottir, Eva Maria, Jon Hrafnkelsson, et Vilhjalmur Rafnsson. 2017.** « Incidence of Cancer among Licenced Commercial Pilots Flying North Atlantic Routes ». *Environmental Health* 16 (1). <https://doi.org/10.1186/s12940-017-0295-4>.
- Guillot, Bernard, Sophie Dalac, Marc Denis, Alain Dupuy, Jean François Emile, Arnaud De La Fouchardiere, Elif Hindie, et al. 2016.** « Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stade I à III ». *Bulletin du Cancer* 103 (9): 743-52. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.06.002>.
- Habif, Thomas P. 2012.** *Maladies cutanées: diagnostic et traitement*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson.
- Haute Autorité de la Santé. 2012.** « ALD n° 30 - Mélanome cutané ». https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_953904/fr/ald-n-30-melanome-cutane.
- InfoCancer. 2018.** « Mélanome : la stadification ».
<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/autres-types-de-cancers/melanome/formes-de-la-maladie/la-stadification.html/>.
- Institut national de la santé et de la recherche médicale. 2011.** « Orphanet: Xeroderma pigmentosum ». https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=910.
- . **2013.** « Cancers du rein, mélanomes de l'œil et mésothéliomes : un gène de prédisposition en commun ». <https://presse.inserm.fr/cancers-du-rein-melanomes-de-loeil-et-mesotheliomes-un-gene-de-predisposition-en-commun/8449/>.
- Institut national de la santé et de la recherche médicale, et BODEMER, 2008.** « Le Xeroderma pigmentosum ». https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=910.

- Institut National du Cancer. 2011.** « Rayonnements ultraviolets et risques de cancer ». <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Rayonnements-ultraviolets-et-risques-de-cancer>.
- . **2016a.** « Aide pour votre pratique du dépistage des cancers cutanés - Détection précoce des cancers de la peau ». 2016. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Detection-precoce-des-cancers-de-la-peau/Aide-pour-votre-pratique>.
- . **2016b.** « Mécanisme de cancérisation ». <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Mecanisme-de-cancerisation>.
- . **2016c.** « Médicaments ciblant BRAF en monothérapie : Vemurafenib, Dabrafenib. Médicaments ciblant BRAF ou MEK en association : Vemurafenib + Cobimetinib, Dabrafenib + Trametinib. /Anticancéreux par voie orale : informer, prévenir et gérer leurs effets indésirables. » http://www.e-cancer.fr/content/download/148233/1860370/file/Medicaments-ciblant-BRAF-en-monotherapie_2016.pdf.
- . **2016d.** « Les traitements du mélanome de la peau - Guide Patient ». <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-traitements-du-melanome-de-la-peau>.
- . **2018.** « Les Cancers en France - Edition 2017 ». <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-Edition-2017>.
- . **2019a.** « Essai clinique : RECF3428 ». <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques>
- . **2019b.** « Essai clinique : RECF3307 ». <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques>
- . **2019c.** « Essai clinique : RECF3460 ». <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques>.
- . **2019d.** « Essai clinique : RECF3621 ». <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques>
- . **2019e.** « La Semaine de prévention et de dépistage des cancers de la peau - Détection précoce des cancers de la peau ». <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Detection-precoce-des-cancers-de-la-peau/Journee-du-SNDV>.
- Ipsos Santé. 2008.** « Les français et leur pharmacien »..
- Jiang, A.J., P.V. Rambhatla, et M.J. Eide. 2015.** « Socioeconomic and Lifestyle Factors and Melanoma: A Systematic Review ». *British Journal of Dermatology* 172 (4): 885-915. <https://doi.org/10.1111/bjd.13500>.

- La gazette du Laboratoire. 2018.** « Pexa-Vec, virus oncolytique le plus avancé du portefeuille de Transgene ». <https://www.gazettelabo.fr/breves/breves.php?id=7610>.
- La Roche Posay. 2019.** « La Roche Posay - produits de beauté, soins dermatologiques ». La Roche-Posay. <https://www.laroche-posay.fr/site/pages/index.aspx>.
- Laboratoire ANABOX. 2019.** « Le Pilulier Anabox - La référence des piluliers ». <https://www.anabox.fr/>.
- Laboratoire Merck. 2017.** « Mélanome acrolentigineux ». Édition professionnelle du Manuel MSD. <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/troubles-dermatologiques/cancers-cutan%C3%A9s/m%C3%A9lanome>.
- Laboratoire MYLAN. 2019.** « Mylan meilleure santé ». Mylan meilleure santé. <https://www.mylanmeilleuresante.fr/>.
- Laboratoire Roche. 2016.** « Comment produit-on les anticorps monoclonaux ? »
- Lanoy, Emilie, Graça M. Dores, Margaret M. Madeleine, Jorge R. Toro, Joseph F. Fraumeni, et Eric A. Engels. 2009.** « Epidemiology of Non keratinocytic Skin Cancers among Persons with AIDS in the United States ». *AIDS (London, England)* 23 (3): 385-93. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283213046>.
- Le Guide De La Vue. 2009.** « L'anatomie de l'œil ». <https://www.guide-vue.fr/la-sante-de-vos-yeux/shemas-de-l-%C5%93il>
- Le Quotidien du Médecin. 2013.** « Avancée dans le mélanome : le PV-10 issu d'un colorant injecté en intratumoral ». Le Quotidien du Médecin. https://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2013/08/26/avancee-dans-le-melanome-le-pv-10-issu-dun-colorant-injecte-en-intratumoral_670776.
- Lemarchand, Clémentine, Séverine Tual, Noémie Levêque-Morlais, Stéphanie Perrier, Aurélien Belot, Michel Velten, Anne-Valérie Guizard, et al. 2017.** « Cancer Incidence in the AGRICAN Cohort Study (2005–2011) ». *Cancer Epidemiology* 49 (août): 175-85. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.06.003>.
- Lok, Renske, Karin C. H. J. Smolders, Domien G. M. Beersma, et Yvonne A. W. de Kort. 2018.** « Light, Alertness, and Alerting Effects of White Light: A Literature Overview ». *Journal of Biological Rhythms* 33 (6): 589 - 601. <https://doi.org/10.1177/0748730418796443>.
- Mackie, R. M., A. Hauschild, et A. M. M. Eggermont. 2009.** « Epidemiology of Invasive Cutaneous Melanoma ». *Annals of Oncology* 20 (suppl 6): vi1 - 7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp252>.

- Magremanne, M., et C. Vervaet. 2008.** « Mélanome de la muqueuse buccale ». *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale* 109 (3): 175 - 77. <https://doi.org/10.1016/j.stomax.2008.02.003>.
- Melanoma Research Alliance.** « T-VEC (Imlygic™) ». <https://www.curemelanoma.org/patient-eng/melanoma-treatment/immunotherapy/t-vec-imlygic/>.
- Mélessopoulos, Alexandre, et Christine Levacher. 2001.** *La peau: structure et physiologie*. Paris: Tec & Doc Lavoisier.
- Ménard C., et Thuret A. 2018.** « Baromètre Cancer 2015. Les ultraviolets naturels ou artificiels. Connaissances, croyances et pratiques. Saint-Maurice : Santé publique France ».
- Mistretta et al. 2009.** « Production des anticorps monoclonaux ». *Rev Med Liège*
- Moutaudié, H., R. Bertolotto, R. Ballotti, et T. Passeron. 2013.** « Physiologie du système pigmentaire. Mélanogenèse », *EMC-Dermatologie*, n° 8(4): 1-10.
- Netgen. 2004.** « La glycoprotéine P: un transporteur de médicaments à ne pas négliger ». *Revue Médicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2476/23776>.
- OncoNormandie Réseau Régional de Cancérologie. 2016.** *Application mobile THECITOX*.
- . **2019.** « Le dossier de liaison ». OncoNormandie Réseau Régional de Cancérologie. <https://onconormandie.fr/offres-de-soins-en-cancerologie/soins-oncologiques-de-support/dossier-de-liaison/>.
- Ordre National des Pharmaciens. 2011.** « Le Pharmacien titulaire d'officine ». <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Le-metier-du-pharmacien/Fiches-metiers/Pharmacie/Pharmacien-titulaire-d-officine>.
- . **2019a.** « Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens ». <http://www.ordre.pharmacien.fr/Nos-missions/Le-role-de-l-Ordre-dans-les-missions-de-sante-publique/Le-DP>.
- . **2019b.** « Le Dossier Pharmaceutique : Plus de sécurité pour votre santé »
- Organisation Mondiale de la Santé. 2002.** « L'Indice Universel de Rayonnement UV Solaire ». <https://www.who.int/fr?page=1>.
- . **2006.** « Programme INTERSUN ». WHO. 2006. <http://www.who.int/uv/intersunprogramme/fr/>.
- . **2018.** « GLOBOCAN 2018 ». <http://gco.iarc.fr/today/home>.

- . 2019. « Agents Classés par les Monographies du CIRC, Volumes 1–123 – IARC ». <https://monographs.iarc.fr/fr/agents-classes-par-les-monographies-du-circ-2/>.
- OUEST FRANCE. 2017.** « Le Mans. Le CFA coiffure formé à la détection du mélanome ». <https://www.ouest-france.fr/pays-de-la-loire/le-mans-72000/le-mans-le-cfa-coiffure-forme-la-detection-du-melanome-5084430>.
- Puzenat, E. 2010.** « Pourquoi et comment protéger les enfants du soleil ? » *Archives de Pédiatrie* 17 (6): 914-15. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(10\)70176-7](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(10)70176-7).
- Réseau Mélanome Ouest. 2017a.** « Dermoscopie ». <https://www.reseau-melanome-ouest.com/melanome/dermoscopie-670.html>.
- . 2017b. « Naevus :définition et aspect clinique ». <https://www.reseau-melanome-ouest.com/melanome/photos-de-naevus.html>.
- Santé publique France, et Institut National du Cancer. 2018a.** « Incidence et mortalité régionales et départementales 2007-2016- EVALUTION DES METHODES ». <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Incidence-et-mortalite-regionales-et-departementales>.
- . 2018b. « Incidence et mortalité régionales et départementales 2007-2016- MATERIEL ET METHODES ». <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Incidence-et-mortalite-regionales-et-departementales>.
- . 2018c. « Incidence et mortalité régionales et départementales 2007-2016 région NORMANDIE ». <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Incidence-et-mortalite-regionales-et-departementales>.
- Schneider, Samantha L., et Henry W. Lim. 2018.** « A Review of Inorganic UV Filters Zinc Oxide and Titanium Dioxide ». *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, décembre. <https://doi.org/10.1111/phpp.12439>.
- Science-et-vie. 2013.** « Dermatologie : le vitiligo pourrait trouver un traitement ». <https://www.science-et-vie.com/archives/dermatologie-le-vitiligo-pourrait-trouver-un-traitement-16119>.
- Sécurité Solaire. 2019.** « L'information au service de la prévention solaire | www.soleil.info ». <https://www.soleil.info/>.
- Segatto, Majoriê M., Renan R. Bonamigo, Clarissa B. Hohmann, Karen Reetz Müller, Lucio Bakos, Simona Mastroeni, et Cristina Fortes. 2015.** « Residential and Occupational Exposure to Pesticides May Increase Risk for Cutaneous Melanoma: A Case-Control Study Conducted in the South of Brazil ». *International Journal of Dermatology* 54 (12): e527-38. <https://doi.org/10.1111/ijd.12826>.
- Shain, A. Hunter, et Boris C. Bastian. 2016.** « From melanocytes to melanomas ». *Nature Reviews Cancer* 16 (6): 345-58. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.37>.

- Slimano, F., C. Roessle, C. Blanc, M.-F. De Maleissye, et S. Bauler. 2016.** « Actualités dans la prévention et la prise en charge du mélanome : implications et enjeux pour le pharmacien ». *Annales Pharmaceutiques Françaises* 74 (5): 335-49. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2016.01.002>.
- SNDV. 2019.** « Site Internet du Syndicat national des dermatologues-vénéréologues ». <https://www.syndicatdermatos.org/>.
- Société Française de Dermatologie. 2014.** « Photoprotection externe ». http://dermato-info.fr/dossier-du-mois-dermatologie/photoprotection-externes-produits-de-protection-solaire-2014_jean-luc-schmutz.
- . **2017.** « La peau : un organe multi-fonction ». http://dermato-info.fr/article/Un_organe_multifonction.
- . **2018.** « Actualisation des données concernant le mélanome de stade III : nouvelles recommandations du groupe de cancérologie cutanée. », septembre. <http://www.sfdermato.org/recommandations-scores-et-echelles/recommandations.html>.
- Société Française de Dermatologie, et INCA. 2017.** « Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV ». *Société Française de Dermatologie*, septembre. <http://www.sfdermato.org/recommandations-scores-et-echelles/recommandations.html>.
- Société H4D. 2019.** « La Consult Station : la cabine médicalisée connectée ». <https://www.h-4-d.com/la-consult-station/>.
- Talensac Optique. 2019.** « Œil et soleil, amis ou ennemis ? » <http://www.talensacoptique.fr/Soleil-opticien7.html>.
- Tissandié, Emilie, Yann Guéguen, Jean-Marc A.Lobaccaro, Jocelyne Aigueperse, et Maâmar Souidi. 2006.** « Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées ». *médecine/sciences* 22 (12): 1095-1100. <https://doi.org/10.1051/medsci/200622121095>.
- Touitou, Y. 2008.** « Mélatonine : de la physiologie à la pathologie ». *EMC - Endocrinologie - Nutrition* 5 (2): 1 - 7. [https://doi.org/10.1016/S1155-1941\(08\)47190-1](https://doi.org/10.1016/S1155-1941(08)47190-1).
- Vajdic, Claire M., Marina T. van Leeuwen, Angela C. Webster, Margaret R. E. McCredie, John H. Stewart, Jeremy R. Chapman, Janaki Amin, Stephen P. McDonald, et Andrew E. Grulich. 2009.** « Cutaneous Melanoma Is Related to Immune Suppression in Kidney Transplant Recipients ». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 18 (8): 2297-2303. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0278>.

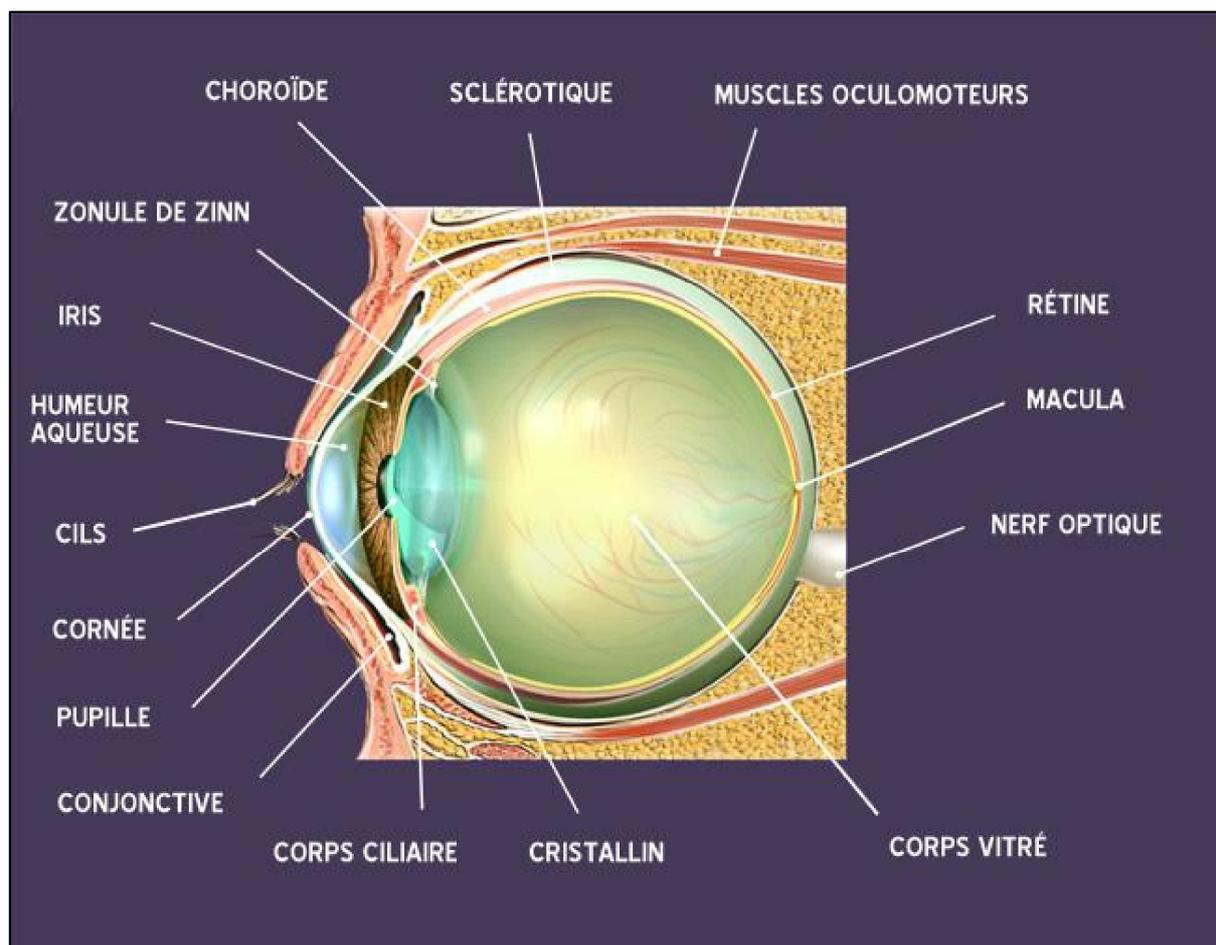
- VIDAL. 2019a.** « COTELLIC 20 mg cp pellic ». <https://www.vidal.fr/Medicament/cotellic-164383.htm>.
- . **2019b.** « DETICENE 100 mg pdre/solv p sol p perf ». <https://www.vidal.fr/Medicament/deticene-4989.htm>.
- . **2019c.** « KEYTRUDA 25 mg/ml sol diluer p perf ». https://www.vidal.fr/Medicament/keytruda_25_mg_ml_sol_diluer_p_perf-173141.htm.
- . **2019d.** « MEKINIST 0,5 mg cp pellic ». <https://www.vidal.fr/Medicament/mekinist-145575.htm>.
- . **2019e.** « MUPHORAN pdre/solv p sol p perf ». <https://www.vidal.fr/Medicament/muphoran-11351.htm>.
- . **2019f.** « OPDIVO 10 mg/ml sol diluer p perf ». <https://www.vidal.fr/Medicament/opdivo-157963.htm>.
- . **2019g.** « ROFERON-A 3 MUI sol inj en seringue préremplie ». <https://www.vidal.fr/Medicament/roferon-14583.htm>.
- . **2019h.** « TAFINLAR 50 mg gél ». <https://www.vidal.fr/Medicament/tafinlar-133443.htm>.
- . **2019i.** « YERVOY 5 mg/ml sol diluer p perf ». <https://www.vidal.fr/Medicament/yervoy-108942.htm>.
- . **2019j.** « ZELBORAF 240 mg cp ». <https://www.vidal.fr/Medicament/zelboraf-116380.htm>.
- Vries, Esther, Freddie I. Bray, Jan Willem W. Coebergh, Donald M. Parkin, et European Network of Cancer Registries. 2003.** « Changing Epidemiology of Malignant Cutaneous Melanoma in Europe 1953-1997: Rising Trends in Incidence and Mortality but Recent Stabilizations in Western Europe and Decreases in Scandinavia ». *International Journal of Cancer* 107 (1): 119-26. <https://doi.org/10.1002/ijc.11360>.
- Webster, Dan E., Christine Suver, Megan Doerr, Erin Mounts, Lisa Domenico, Tracy Petrie, Sancy A. Leachman, Andrew D. Trister, et Brian M. Bot. 2017.** « The Mole Mapper Study, Mobile Phone Skin Imaging and Melanoma Risk Data Collected Using ResearchKit ». *Scientific Data* 4 (février): 170005. <https://doi.org/10.1038/sdata.2017.5>.
- Wechsler, Janine, Christiane Bailly, Sylvie Fraitag, et Isabelle Moulonguet-Michau. 2016.** *Pathologie cutanée tumorale*. Montpellier: Sauramps médical.
- Wolf, Joel A., Jacqueline F. Moreau, Oleg Akilov, Timothy Patton, Joseph C. English, Jonhan Ho, et Laura K. Ferris. 2013.** « Diagnostic Inaccuracy of Smartphone

Applications for Melanoma Detection». *JAMA Dermatology* 149 (4): 422.
<https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.2382>.

ANNEXES

Annexe 1 : L'anatomie de l'œil (Le Guide De La Vue 2009).....	198
Annexe 2 : 7e édition de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer).....	199
Annexe 3 : Production des anticorps monoclonaux (Laboratoire Roche 2016).....	202
Annexe 4 : Exemple de flyers, affiches dans la prévention solaire.....	204
Annexe 5 : Liste des filtres UV organiques autorisées dans l'Union Européenne (Avril, M.-F, et M Brondin. 2002).....	209
Annexe 6 : Fiche d'aide à la détection précoce du mélanome cutané destinée aux professionnels de santé (Institut National du Cancer).....	210
Annexe 7 : Exemple de brochure promouvant le dépistage précoce et l'auto-surveillance (Institut National du Cancer).....	212
Annexe 8 : Le dossier de liaison en Cancérologie.....	216
Annexe 9 : Les différents niveaux d'interaction médicamenteuse (ANSM).....	221
Annexe 10 : Exemples de plan de prise.....	222
Annexe 11 : Plan de prise du site internet du laboratoire Mylan.....	224
Annexe 12 : Liste des médicaments à risque de torsades de pointes.....	226
Annexe 13 : Fiches de bon usage des médicaments pour le patient (OncoNormandie Réseau Régional de Cancérologie).....	227
Annexe 14 : Fiche de bon usage des médicaments pour les professionnels de santé (OncoNormandie Réseau Régional de Cancérologie).....	235

Annexe 1 : L'anatomie de l'œil (Le Guide De La Vue 2009)



**Annexe 2 : 7e édition de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer)
(Bernard et al. 2018)**

Tumeur primitive		
Classification T	Epaisseur Breslow en mm	Ulcération/mitose
T1	≤ 1mm	a : sans ulcération et mitoses < 1/mm ² b : avec ulcération et/ou mitoses ≥ 1/mm ²
T2	1,01 - 2mm	a : sans ulcération b : avec ulcération
T3	2,01 - 4mm	a : sans ulcération b : avec ulcération
T4	>4,01mm	a : sans ulcération b : avec ulcération
Ganglions lymphatiques régionaux		
Classification N	Nombre de ganglions métastatiques	Masse métastatique ganglionnaire
N1	1 ganglion	a : micrométastase b : macrométastase
N2	2 à 3 ganglions	a : micrométastase b : macrométastase c : métastase(s) en transit satellite(s) sans ganglion métastatique
N3	≥ 4 ganglions Ou Conglomérat d'adénopathies Ou	

	Métastase(s) en transit/satellite(s) avec ganglion métastatique	
--	---	--

Métastases à distance		
Classification M	Site métastatique	Taux de LDH sérique
M1a	Métastase(s) cutanée(s), ganglionnaire(s) à distance	Normal
M1b	Métastase(s) pulmonaire(s)	Normal
M1c	Toutes autres métastases viscérales	Normal
	Toute localisation métastatique	Elevé

Stades de la maladie AJCC7ème édition

stades	T	N	M
0	In situ	N0	M0
IA	T1a		
IB	T1b		
	T2a		
IIA	T2b		
	T3a		
IIB	T3b		
	T4a		
IIC	T4b		
IIIA	Tout T mais non ulcéré (T1 - 4a)	Micrométastases (N1a ou N2a)	M0
IIIB	Tout T ulcéré (T1 - 4b)	Micrométastases (N1a ou N2a)	
	Tout T mais non ulcéré (T1 - 4 a)	N1b ou N2b ou N2c	
IIIC	Tout T ulcéré (T1 - 4b)	N1b ou N2b ou N2c	
	Tout T	N3	
IV	Tout T	Tout N	M1

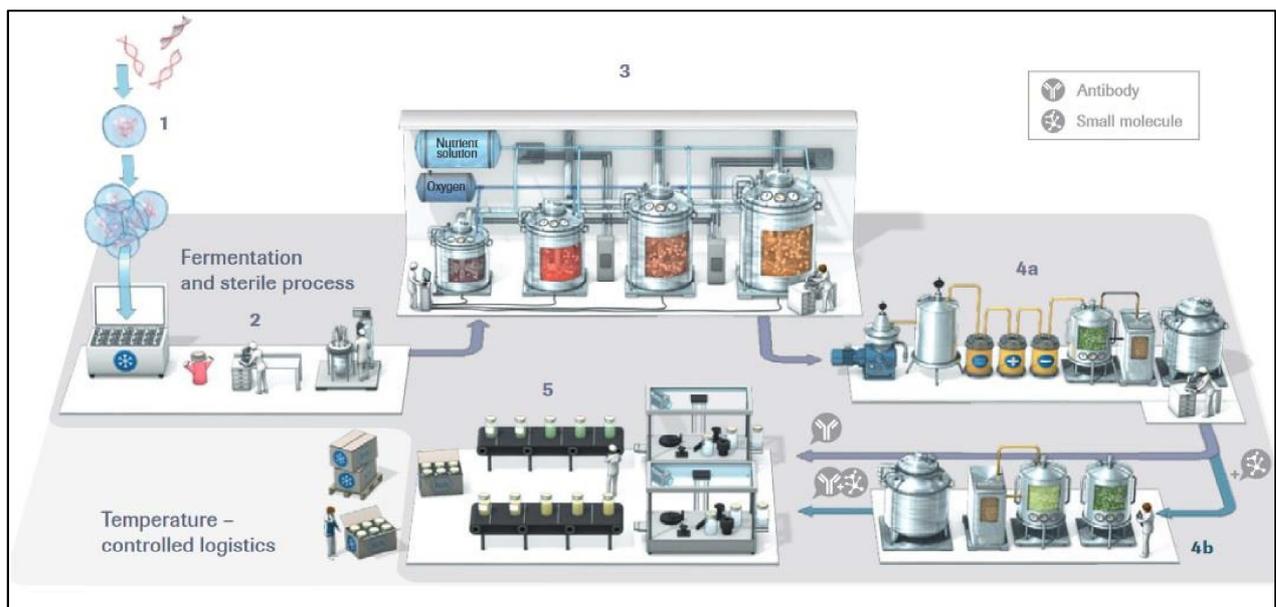
Annexe 3 : Production des anticorps monoclonaux (Laboratoire Roche 2016), (Mistretta et al 2009)

La production anticorps monoclonaux se déroule en plusieurs étapes : la production *in vivo* (immunisation) de cellules lymphoïdes sécrétant des anticorps, leur hybridation et la sélection *in vitro* d'un hybridome producteur d'anticorps, puis la multiplication de clones de l'hybridome afin d'obtenir de grandes quantités d'anticorps.

Obtention et sélection des hybridomes (étape 1 et 2 sur le schéma)

Un hybridome est une formation cellulaire hybride, constituée par la fusion de cellules vivantes de provenances différentes, et spécialement d'une cellule tumorale et d'une cellule normale, permettant d'obtenir des anticorps monoclonaux.

L'antigène contre lequel on veut préparer des anticorps est injecté à l'animal (souris ou lapin). Une fois que l'animal a produit les anticorps spécifiques à l'antigène, les cellules lymphoïdes de la rate ou des ganglions lymphatiques sont isolées. Ces cellules, n'ayant pas la capacité de se reproduire, sont fusionnées avec des cellules de myélome lymphoïde, qui ont la particularité de se multiplier rapidement et indéfiniment. De ce fait, on obtient un hybridome, qui sait produire l'anticorps monoclonal choisi et qui peut se reproduire à l'infini.



Multiplication des clones de l'hybridome et production d'anticorps (étape 3,4 et5)

Lors de ces étapes, on cultive l'hybridome en milieu liquide en lui apportant des facteurs de croissance afin de favoriser sa multiplication. Une fois la multiplication des hybridomes effectués, un milieu nutritif spécifique est ajouté pour favoriser la production de l'anticorps choisi. Ensuite, il faut isoler l'anticorps et l'extraire du milieu de culture. Pour finir, ces anticorps monoclonaux sont conditionnés sous une forme stable (poudre, liquide) dans des flacons prêts pour la distribution et l'utilisation.

Annexe 4 : Exemple de flyers, affiches dans la prévention solaire

Flyers OMS

Savoir comment limiter l'exposition au rayonnement UV pour vivre sainement et agréablement au soleil

- Limitez votre risque UV lorsque vous travaillez en plein air !
- Profitez de vos vacances sans être brûlé par le soleil !

EVITER LA SUREXPOSITION AU RAYONNEMENT SOLAIRE



INTER-SUN OMS – le projet UV mondial



Par le biais d'INTER-SUN, l'OMS fournit des données scientifiques et des conseils pratiques sur les effets sanitaires et environnementaux de l'exposition au rayonnement UV.

Collaborateurs d'INTER-SUN :

- FAJIE : Programme des Nations Unies pour l'Environnement
- OMM : Organisation météorologique mondiale
- IARC : Centre International de Recherche sur le Cancer
- ICRP : Commission Internationale de Protection contre les Rayonnements non Ionisants

Plusieurs centres collaborateurs de l'OMS participent également activement au programme INTER-SUN.

On trouve votre plus simple d'informations sur INTER-SUN OMS à l'adresse suivante :

http://www.who.int/uv/pub/ksb/ksbwebsec/en_dtd/ff/index.html

Organisation mondiale de la Santé (OMS)
Santé publique et environnement (PHE)
31, avenue Appia
CH - 1211 Genève 27
www.who.int/phe
Courriel : phed@who.int
Site Web : www.who.int/phe

© 2006 Organisation mondiale de la Santé. Tous droits réservés.



Soleil et santé

Comment profiter du soleil en toute sécurité



La lumière solaire est indispensable à la santé, mais elle comporte également des risques. Le rayonnement ultraviolet (UV) solaire peut provoquer toute une série de problèmes, mais il existe de nombreux moyens efficaces d'éviter de tels problèmes — et de profiter quand même du soleil! Voici un message simple, mais très important :

ÉVITER LA SURPOSITION AU RAYONNEMENT SOLAIRE

Les risques pour la santé d'une surexposition au rayonnement UV sont les suivants :

- coup de soleil et autres affections cutanées : le coup de soleil va de la rougeur cutanée jusqu'à la formation de cloques importantes et de douleurs ;
 - cataracte; les opacités du cristallin conduisant à des altérations visuelles et aboutissant à la cécité ;
 - cancer de la peau : plusieurs types de tumeurs cutanées malignes, autres que le mélanome sont provoquées par le rayonnement UV ;
 - mélanome malin : il s'agit là d'un cancer très grave qui peut apparaître de nombreuses années après une exposition excessive au soleil.
- Dans de nombreux pays, les problèmes associés à l'exposition au rayonnement UV vont croissant, en particulier les cancers de la peau. Croqueton accrus à la lumière du soleil peut causer aucun dommage à la fois. La plus grande partie de l'exposition aux UV au cours de la vie a lieu au cours de l'enfance, lorsque la région du corps du soleil est le plus importante. Il est donc particulièrement important de protéger les enfants contre le rayonnement UV.



L'OMS préconise six mesures simples pour profiter du soleil en toute sécurité :

- **Protéger les enfants**
Les enfants sont particulièrement vulnérables au rayonnement UV et passent souvent plus de temps en plein air que les adultes. Les parents doivent être particulièrement attentifs à les protéger du rayonnement UV solaire. Les nourrissons de moins de 12 mois doivent toujours rester à l'ombre.
- **Limiter la durée d'exposition aux heures chaudes**
Les rayons UV solaires sont le plus intenses entre 10 heures et 14 heures (= 2 heures avant et 2 heures après le midi solaire). Limiter l'exposition au soleil durant cette période.
- **Rechercher l'ombre le plus souvent**
Rechercher l'ombre bien plus que les rayons UV sont le plus intenses. La règle suivante : « observez votre ombre — ombre courte, rattrapier l'ombre — a peut être utile. »
- **Porter des vêtements protecteurs**
Un chapeau à larges bords et tissage serré, des vêtements amples fournissent une protection contre le soleil. Les lunettes de soleil qui filtrent tous les UV-A et les UV-B réduisent considérablement le risque de lésion oculaire.
- **Utiliser des écrans solaires**
L'application généreuse d'un écran solaire à large spectre ayant un facteur de protection solaire d'au moins 15, toutes les deux heures ou après avoir travaillé, nagé, joué ou fait du sport, en plein air, permet de réduire les effets nocifs du rayonnement UV sur la peau. Ne pas prolonger la station au soleil même si l'on a appliqué de l'écran solaire.
- **Connaître l'indice UV**
L'indice UV est une mesure du rayonnement UV fort (www.who.int/uv). Plus il est élevé, plus les risques de lésions cutanées et oculaires augmentent. Avoir recours à l'indice UV pour planifier des activités de plein air sans risque. Lors que l'indice UV prévoit un niveau de rayonnement UV fort (indice 3 ou supérieur), il convient de prendre des précautions lorsqu'on s'expose au soleil.



RISQUES SOLAIRES

À la mer, en montagne, à la campagne
et même en ville, protégez-vous du soleil

4 GESTES SIMPLES



ÉVITEZ LES HEURES LES PLUS ENSOLEILLÉES
entre 12h00 et 16h00 et recherchez l'ombre



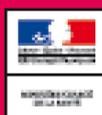
PROTÉGEZ ENCORE PLUS VOS ENFANTS



COUVREZ-VOUS avec un chapeau,
des lunettes et un t-shirt



APPLIQUEZ DE LA CRÈME SOLAIRE
toutes les 2 heures et renouvelez-la
après chaque baignade



www.prevention-soleil.fr

RISQUES SOLAIRES CE QU'IL FAUT SAVOIR POUR QUE LE SOLEIL RESTE UN PLAISIR



PROFITEZ DU SOLEIL EN TOUTE SÉCURITÉ

Nous profitons tous du soleil et en connaissons ses bienfaits : il dope le moral et favorise la fabrication de vitamine D. Cependant, on oublie parfois qu'il peut aussi présenter des risques. En France métropolitaine, c'est entre les mois de mai et d'août que le rayonnement solaire est le plus intense.

Alors, pour toutes vos activités de plein air, que vous soyez dans votre jardin, à la terrasse d'un café, à la plage, à la montagne ou à la campagne, lorsque vous faites du sport ou tout simplement lorsque vous vous promenez... protégez-vous, pour que le soleil reste un plaisir.

COMPRENDRE LES RISQUES

Les dangers du soleil, ce sont les ultraviolets (UV).

Le rayonnement ultraviolet peut être émis par des sources naturelles, comme le soleil, ou artificielles, par exemple les lampes de bronzage. Il est totalement invisible pour l'œil humain et ne procure aucune sensation de chaleur.

Si les dangers liés aux UVB sont connus depuis longtemps, ceux liés aux UVA le sont depuis peu. Pourtant, ils sont tous les deux dangereux, car ils pénètrent dans l'épiderme et peuvent agir sur les yeux.

Les UVA sont très peu filtrés par l'atmosphère et représentent 95% des UV arrivant à la surface de la terre. Les UVB sont mieux filtrés mais leur intensité augmente au cours de la journée. Elle est encore plus importante quand on se rapproche de l'Équateur.



Les ultraviolets peuvent provoquer des dommages irréversibles, et dans les cas les plus graves, mortels.

L'exposition au soleil présente des risques :

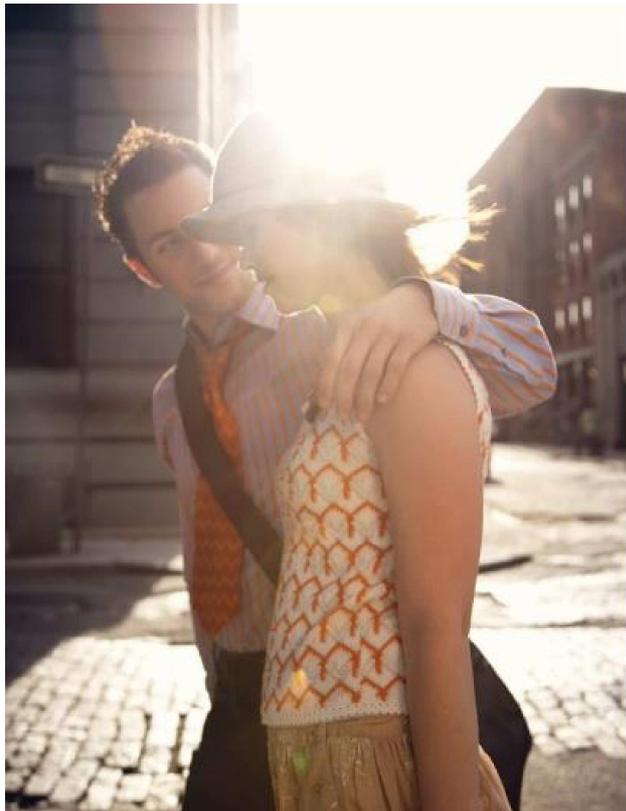
- Sur la peau, il provoque des coups de soleil, un vieillissement prématuré, des allergies et, dans les cas les plus graves, des cancers (mélanomes et carcinomes).
- Pour les yeux, des lésions graves peuvent apparaître à court terme comme une ophtalmie (un « coup de soleil » de l'œil), ou à plus long terme, comme la cataracte ou la dégénérescence de la rétine.

Tout le monde est concerné mais nous ne sommes pas égaux face au soleil. Vous êtes particulièrement fragile si :

- Vous avez la peau claire, les cheveux roux ou blonds, les yeux clairs et vous bronzez difficilement ;
- Vous avez de nombreux grains de beauté (plus de 50) ;
- Vous avez des grains de beauté congénitaux (présents dès la naissance) ou atypiques (larges, irréguliers) ;
- Vous avez des antécédents familiaux de mélanome ;
- Vous suivez un traitement médical ou prenez des médicaments qui peuvent vous rendre "photosensible", c'est-à-dire plus sensible au soleil.

Soyez donc très prudent au soleil. Faites examiner régulièrement votre peau par votre médecin traitant ou un dermatologue.

Si vous détectez une anomalie, une tache, un grain de beauté aux contours irréguliers ou qui change d'aspect rapidement (forme, taille, épaisseur, couleur), consultez rapidement votre médecin traitant ou un dermatologue pour effectuer un dépistage. Détecté trop tard, le mélanome peut être mortel car il s'étend rapidement à d'autres parties du corps. Si se protéger du soleil est indispensable, faire un dépistage chaque année chez un dermatologue l'est également.



VRAI OU FAUX ?

Les séances d'UV en cabine de bronzage préparent la peau au soleil.

FAUX ! Le bronzage artificiel n'a pas d'effet protecteur et ne prépare pas la peau au bronzage. Au contraire, les UV artificiels reçus en cabine de bronzage ne font que s'ajouter à ceux reçus du soleil et augmentent le risque de cancer. La fréquentation des cabines de bronzage est donc fortement déconseillée.

La crème solaire suffit à protéger la peau du soleil.

FAUX ! Même les produits solaires les plus efficaces ne filtrent pas la totalité des UV : "l'écran total" n'existe pas. Par exemple, appliquée dans les doses recommandées, une même crème solaire indice 50+ laissera encore passer 2% des UV. Son utilisation ne permet donc pas de s'exposer plus longtemps.

Même bronzé, il faut continuer de se protéger.

VRAI ! Le bronzage est une «barrière» naturelle fabriquée par la peau pour se protéger du soleil. Elle représente un indice de protection entre 3 et 5, mais est superficielle et ne filtre qu'une partie des UV. Une peau bronzée est moins sensible aux coups de soleil, mais n'est pas protégée contre le risque de cancer.

Le risque n'est pas lié à la sensation de chaleur mais à l'intensité des rayons UV.

VRAI ! Méfiez-vous des fausses impressions de sécurité lorsqu'il fait plus frais, sous un ciel nuageux ou avec du vent car les UV passent !

Le danger vient uniquement des coups de soleil.

FAUX ! Il vient également des « doses » d'UV reçus tout au long de la vie. A chaque nouvelle exposition sans protection, les UV reçus s'accumulent et augmentent les risques pour la peau et les yeux.

La réverbération du sol augmente l'exposition avec une intensité variable.

VRAI ! L'herbe, la terre et l'eau réverbèrent moins de 10 % du rayonnement UV alors que cette proportion peut atteindre 80 % pour la neige fraîche, environ 15 % pour le sable sec d'une plage et 25 % pour l'écume de mer.

POUR VOUS PROTÉGER, TOUS CES GESTES SONT ESSENTIELS

Cet ensemble de précautions constitue une protection efficace contre les risques solaires.



RECHERCHEZ L'OMBRE et ÉVITEZ LE SOLEIL entre 12h et 16h

C'est à ces heures que les rayons ultraviolets (UV) émis par le soleil sont les plus intenses en France métropolitaine. Pour toutes vos activités de plein air, recherchez les endroits ombragés. Et n'oubliez pas qu'à la plage, le parasol est utile mais il ne vous protège pas totalement à cause de la réverbération des rayons du soleil sur le sable.



PROTÉGEZ encore plus VOS ENFANTS

- Les bébés ne doivent jamais être exposés au soleil.
- Enfants et adolescents doivent particulièrement se protéger.

En effet, jusqu'à la puberté, la peau et les yeux sont fragiles et plus sensibles aux rayons UV. Les coups de soleil et les expositions répétées jusqu'à la puberté sont une cause majeure du développement de cancers de la peau (mélanomes) à l'âge adulte. Le cristallin, qui est transparent pendant l'enfance et l'adolescence, ne peut pas jouer son rôle de barrière naturelle contre les UV.



PROTÉGEZ-VOUS en portant T-shirt, lunettes et chapeau

- Les vêtements (secs), même légers, filtrent les rayons UV et constituent la meilleure protection contre le soleil.
- Les lunettes de soleil sont indispensables. Privilégiez une forme enveloppante et assurez-vous qu'elles portent la norme CE (de préférence CE3 ou CE4) pour une réelle protection.
- Un chapeau protège les yeux et le visage. Prférez un chapeau à larges bords qui couvre également le cou.



APPLIQUEZ régulièrement de la crème solaire

- La crème solaire doit être appliquée en couche suffisante sur toutes les parties du corps non couvertes par des vêtements. Privilégiez les indices de protection élevés (indice 30 minimum, voire 50 pour des conditions extrêmes), actifs à la fois vis-à-vis des UVB et des UVA.
- Renouvelez l'application toutes les 2 heures et, bien sûr, après chaque baignade.
- Attention ! Ce n'est pas parce que l'on applique de la crème solaire que l'on peut s'exposer plus longtemps. Le seul écran total est le vêtement.

Ne vous exposez pas aux ultraviolets artificiels en cabine de bronzage.

www.prevention-soleil.fr

En partenariat avec :



**Annexe 5 : Liste des filtres UV organiques autorisées dans l'Union Européenne
(Avril, M.-F, et M Brondin. 2002)**

Familles des différents filtres	Nom INCI	Noms commerciaux	Teneur maximale autorisée	UVB 280-320 m	UVA-II 320-340 m	UVA-I 340-400 m	PIC d'absorption mm	
PABA et esters	- PABA	PABA	5 %				283	
	- Ethylhexyl dimethyl PABA	Escalol 507, Eusolex 6007	8 %				311	
	- PEG-25 PABA	Uvinul P25	10 %				308	
Cinnamates	- Ethylhexyl Méthoxycinnamate	Parsol MCX, Eusolex 2292, Escalol 557, Neoheliopan AV	10 %				308	
	- Isoamyl p-Methoxycinnamate	Neoheliopan E	10 %				308	
	- Octocrylene	Uvinul N539, Parsol 340 Escalol 597, Eusolex OCR	10 %				303	
Salicylates	- Homosalate	Filtrisol A, Eusolex HMS	10 %				308	
	- Ethylhexyl Salicylate	Escalol 587, Uvinul 018	5 %				310	
Phényl benzimidazoles	- Phénylbenzimidazole Sulfonic Acid	Eusolex 232, Parsol HS	8 %				310	
	- Bisimidazylata	Neoheliopan E-1000	10 %				335	
Benzylidène camphres	- 4-Méthylbenzylidène Camphor	Eusolex 6300, Parsol 5000, Uvinul MBC 95	4 %				300	
	- Benzylidène Camphor	Mexoryl SD	2 %				295	
	- Camphor Benzalkonium Methosulfate	Mexoryl SO	6 %				283	
	- Benzylidène Camphor Sulfonic Acid	Mexoryl SL	6 %				293	
	- Polyacrylamidométhyl Benzylidène Camphor	Mexoryl SW	6 %				295	
	- Terephthalylidène Dicapphor Sulfonic Acid	Mexoryl SX	10 %				345	
	Benzophénones	- Benzophenone-3 (oxybenzone)	Uvinul M40, Escalol 567 Eusolex 4360	10 %				288 et 329
		- Benzophenone-4 (sulibenzone)	Uvinul MS40, Uvasorb S5	5 %				286 et 324
Phénylbenzotriazoles	- Drometizole Trisiloxane	Mexoryl XL	15 %				303 et 344	
	- Méthylène Bis-Benzotriazolyl Tetraméthylbutylphénol	Tinosorb M	10 %				306 et 348	
Triazines	- Ethylhexyl Triazone	Uvinul T150	5 %				312	
	- Diethylhexyl Butamido triazone	Uvasorb HEB	10 %				312	
	- Anisotriazine	Tinosorb 5	10 %				310 et 340	
Dibenzoylméthanés	- Butyl-Méthoxydibenzoylméthane	Parsol 1789, Eusolex 9020	5 %				358	

INCI : Nomenclature Internationale des Ingrédients Cosmétiques, dénomination sous laquelle les ingrédients sont étiquetés

Annexe 6 : Fiche d'aide à la détection précoce du mélanome cutané destinée aux professionnels de santé (Institut National du Cancer)

DÉTECTION PRÉCOCE DES CANCERS DE LA PEAU

Document à l'usage des médecins généralistes

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

LES SUJETS À RISQUES ACCRUS DE CANCERS DE LA PEAU

Les 7 questions à poser

- Avez-vous des cas d'antécédents personnels ou familiaux de cancers de la peau?
- Bronzerez-vous difficilement ou êtes-vous sujet aux coups de soleil?*
- Au cours de votre enfance ou de votre adolescence, avez-vous eu des coups de soleil avec brûlures au second degré (érythème + cloque)?
- Avez-vous beaucoup de naevi (≥ 40) ou des naevi larges (> de 5 mm) et irréguliers?
- Êtes-vous régulièrement exposé aux UV artificiels (cabines de bronzage/soudure à l'arc)?
- Travaillez-vous ou avez-vous travaillé à un poste exposant aux facteurs de risque (UV, arsenic, hydrocarbures aromatiques polycycliques, rayonnements ionisants) tels que le travail en extérieur, la soudure des métaux, la sidérurgie, la radiologie médicale et industrielle, l'utilisation de pesticides arsenicaux, etc. ? (À noter : les cancers liés à ces expositions peuvent donner lieu à une déclaration en maladie professionnelle sous certaines conditions.)
- Avez-vous une immunodépression, qu'elle soit constitutionnelle ou acquise (traitement immunosuppresseur, infection HIV)?

* En particulier les personnes ayant une peau très blanche ou claire, des cheveux roux, blonds ou châtain clair, des yeux bleus, verts ou clairs, ou présentant de nombreuses taches de rousseur.

- Si le patient présente une de ces caractéristiques, il doit être considéré à risques de cancers de la peau et doit donc faire l'objet d'un suivi spécifique. Informez-le sur ses risques (solaires et autres) et leur prévention.

LES CONSEILS À DONNER À VOS PATIENTS

- Protégez-vous du soleil.
- Évitez de recourir aux cabines de bronzage. Si vous avez moins de 18 ans, leur usage vous est interdit.
- Autoexaminez-vous tous les 4 mois.
- Consultez au plus vite en cas de lésion douteuse évolutive ou dont l'aspect s'est modifié.



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

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

■ Détection précoce des carcinomes cutanés

Ces cancers sont plus courants mais moins graves que les mélanomes. Ils apparaissent le plus souvent après 50 ans, habituellement sur les parties découvertes du corps (visage, épaules, avant-bras, mains...). De manière générale, ils prennent l'aspect d'une plaie qui ne cicatrise pas, d'un bouton ou d'une croûte qui persiste et se modifie. Ces signes doivent vous conduire à inciter le patient à consulter un dermatologue.

■ Détection précoce des mélanomes

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

IMAGE NORMALE	IMAGE SUSPECTE	
		A comme Asymétrie Grain de beauté de forme ni ronde ni ovale, dont les couleurs et les reliefs ne sont pas régulièrement répartis autour du centre.
		B comme Bords irréguliers Bords dentelés, mal délimités.
		C comme Couleur non homogène Présence de plusieurs couleurs (noir, bleu, marron, rouge ou blanc).
		D comme Diamètre en augmentation En général supérieur à 6 mm.
		E comme Évolution Toute tache pigmentée qui change d'aspect rapidement (forme, taille, épaisseur, couleur) est un signe d'alerte.
		+ Principe du « vilain petit canard » Il s'agit d'un grain de beauté ou d'une tache qui se démarque des autres.

► **Attention :** la présence d'un ou de plusieurs de ces critères n'implique pas obligatoirement un cancer cutané, mais doit vous conduire à adresser le patient à consulter un dermatologue le plus rapidement possible. Le mélanome ne survient pas toujours sur un naevus mais peut correspondre à une nouvelle lésion, pigmentée ou non.

Annexe 7 : Exemple de brochure promouvant le dépistage précoce et l'auto-surveillance (Institut National du Cancer)

> ILEXISTE D'AUTRES TYPES DE CANCERS DE LA PEAU

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

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

> PROTÉGEZ-VOUS DES UV, C'EST LA MEILLEURE PRÉVENTION

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

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

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

> FACE AU MÉLANOME, IL Y A DES MOYENS D'AGIR

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



Pour en savoir plus, rendez-vous sur **e-cancerif**





DÉTECTION DU MÉLANOME

APPRENDRE À SURVEILLER SA PEAU



> LE DIAGNOSTIC PRÉCOCE. MEILLEURE CHANCE DE GUÉRISON

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

En revanche, en cas de diagnostic tardif, les traitements existants sont beaucoup moins efficaces.

Or, quelques mois peuvent suffire pour qu'un mélanome devienne très agressif et s'étende à d'autres parties du corps (métastases).

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

> QUEL EST VOTRE RISQUE ?

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

> SURVEILLEZ PARTICULIÈREMENT VOTRE PEAU SI :

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

FACE AUX RISQUES, NOUS NE SOMMES PAS TOUTS ÉGAUX



> LES SIGNES QUI DOIVENT VOUS ALERTER

Comment faire la différence entre un grain de beauté (bénin) et un mélanome (malin) ?

Voici les trois éléments à retenir.

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

• Soyez vigilant à tout changement

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

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

BÉNIN
(pas inquiétant)

MALIN
(peut inquiéter)



A comme Asymétrie

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

B comme Bords irréguliers

Bords déchiquetés, mal délimités.

C comme Couleur non homogène

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

D comme Diamètre

Diamètre en augmentation.

E comme Évolution

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

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

Crédit photo : service dermatologie de l'Hôtel Dieu - Bourg O' Michel La Motte, D' Philippe Deshayes, D' George Buique

> QUI CONSULTER ET À QUELLE FRÉQUENCE ?

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

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

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

- d'effectuer un **autoexamen de la peau par trimestre**;
- de se faire examiner par un **dermatologue une fois par an**.

> L'AUTOEXAMEN DE LA PEAU

Si vous êtes sujet à risques, votre dermatologue vous formera à la pratique de l'autoexamen.

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

> LE DÉPISTAGE, UN EXAMEN SIMPLE ET INDOLORE

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

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

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

La Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, reconnue d'utilité publique, est la première fondation française 100 % dédiée à la recherche sur le cancer. Son objectif : guérir deux cancers sur trois d'ici 2025.

En France et à l'international, la Fondation ARC identifie, sélectionne et met en oeuvre les meilleurs projets de recherche. Les nouvelles voies préventives et thérapeutiques ainsi ouvertes permettent aujourd'hui de guérir un cancer sur deux (un sur trois il y a quinze ans). Grâce à la recherche, chaque année, ce sont des dizaines de milliers de vies qui sont sauvées.

GUÉRIR 2 CANCERS SUR 3 NOUS, ON Y CROIT

POUR DÉCOUVRIR ET COMMANDER GRATUITEMENT TOUTES NOS PUBLICATIONS :

www.fondation-arc.org (rubrique Publications)
publications@fondation-arc.org

Fondation ARC - 9, rue Guy Môquet
- BP 90003 - 94803 Villejuif Cedex



Les ressources de la Fondation ARC proviennent exclusivement de la générosité de ses donateurs et testateurs.

→ **POUR FAIRE UN DON ou AGIR À NOS CÔTÉS** rendez-vous sur www.fondation-arc.org

Illustration : © Image art 2014 - Magnum - Site 2015 - Canopyart.com



SOLEIL ET UV

QUELS RISQUES ?
COMMENT SE PROTÉGER ?

Le soleil est indispensable à notre vie et à notre équilibre psychologique. Ses rayonnements peuvent toutefois engendrer beaucoup de dégâts, notamment des cancers de la peau. Pour les éviter, apprenons à les connaître et protégeons-nous !

Avec le concours de Pierre Cesarini
Directeur général de l'association Sécurité solaire (www.sscf.info)



COLLECTION SENSIBILISER ET PRÉVENIR

SENSIBILISER

LES RISQUES DES RAYONNEMENTS UV

Qu'ils soient d'origine naturelle (le soleil) ou artificielle (les cabines de bronzage et les lampes individuelles), les rayonnements ultraviolets sont nocifs pour notre corps. On distingue généralement les UVA des UVB, mais tous deux peuvent provoquer des cancers. Il est donc primordial de s'en protéger.

Des effets immédiats

→ **SUR LA PEAU**
Les rayonnements ultraviolets entraînent des coups de soleil qui peuvent aller de la rougeur à la brûlure grave.

Certains médicaments et cosmétiques rendent la peau plus sensible, voire allergique aux rayons du soleil. Ils peuvent provoquer des irritations, rougeurs, enflures et brûlures. Si vous prenez des médicaments, informez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

→ **SUR LES YEUX**
Les UV peuvent provoquer des ophtalmies (équivalent d'un coup de soleil) : les paupières sont gonflées et ne peuvent plus s'ouvrir, les yeux sont rouges, des troubles de la vision peuvent apparaître temporairement.

→ **SUR L'ORGANISME**
Après une exposition prolongée au soleil, l'organisme peut réagir par une insolation, qui provoquera des nausées, des frissons, des douleurs, voire l'évanouissement. Ce « coup de chaleur » peut avoir des conséquences très graves. Il est indispensable de consulter un médecin, surtout pour les nourrissons et les personnes âgées.

Le saviez-vous?

LE SOLEIL EST AUSSI UN ALLIÉ !

Les rayons du soleil apportent de la chaleur et de la lumière, qui sont importantes pour notre bien-être général. Ils stimulent la production de vitamine D par les cellules de la peau, un composé essentiel pour la fixation du calcium et du phosphore par les os. Le soleil peut également participer au traitement de certaines maladies, comme le psoriasis.

Des effets à plus long terme

→ **SUR LA PEAU**
L'exposition aux UV provoque le vieillissement prématuré de la peau, qui s'épaissit progressivement et perd de sa souplesse. La formation de rides et de taches pigmentées s'accélère.

La kératose solaire est fréquente chez les personnes âgées exposées toute leur vie au soleil : elle correspond à un épaississement de la couche cornée de l'épiderme lié à la prolifération de cellules précancéreuses.

→ **SUR LES YEUX**
L'exposition au soleil sans protection peut entraîner la cataracte, qui est une opacification de tout ou partie du cristallin. Cette maladie des yeux entraîne une baisse de l'acuité visuelle.

LES RISQUES DE CANCER

Les rayonnements UVA et UVB perturbent l'ADN des cellules et peuvent entraîner l'apparition de cellules cancéreuses. Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) classe depuis 2009 les rayons UV comme cancérigènes pour l'homme. Les cellules cancéreuses peuvent apparaître au niveau de la peau.

LES CANCERS DE LA PEAU

On dénombre chaque année, en France, près de 80 000 nouveaux cas de cancers de la peau*. Leur fréquence est en forte augmentation, probablement à cause du développement de la mode du bronzage depuis quelques décennies : le nombre de cas de mélanomes a ainsi plus que triplé depuis 1980.

On distingue deux types de cancer de la peau

→ LES CARCINOMES CUTANÉS

Ils apparaissent souvent sur les zones exposées (visage, mains, avant-bras) après cinquante ans et, s'ils sont traités à temps par chirurgie ou radiothérapie, se soignent assez facilement. Certains signes peuvent alerter : persistance d'une petite plaie, d'une croûte ou d'une perle cutanée qui ne guérit pas. Si vous les repérez, consultez votre médecin traitant ou votre dermatologue, lequel pourra établir un diagnostic.

→ LES MÉLANOMES

Ils n'apparaissent pas forcément sur une partie du corps exposée au soleil et peuvent survenir tôt dans la vie. Un grain de beauté préexistant qui évolue ou une tache nouvelle sont des signes à faire examiner. Le mélanome peut évoluer dans certains cas pour former d'autres tumeurs ailleurs dans l'organisme (on parle de métastases). Il est donc important qu'il soit repéré tôt car c'est un cancer dangereux : le mélanome tue une fois sur cinq.

* source : Ministère de la Santé

DES GRAINS DE BEAUTÉ À SURVEILLER RÉGULIÈREMENT !

L'évolution des grains de beauté doit être surveillée régulièrement. Cinq critères peuvent constituer des signes d'alerte : on parle de la règle ABCDE.

Asymétrie : un grain de beauté s'étend davantage d'un côté que de l'autre.



Bords irréguliers



Couleur non homogène : un grain de beauté présente plusieurs couleurs (brun, noir, bleu ou rouge).



Diamètre : un grain de beauté mesure plus de 5 mm de diamètre.



Évolution : un changement rapide de taille, de forme, de couleur ou d'épaisseur.

Un autre très bon indicateur est le signe du « vilain petit canard », c'est-à-dire un grain de beauté différent des autres (les individus ayant tendance à avoir le même type de grain de beauté sur tout le corps).

Attention, la présence d'un ou plusieurs de ces signes ne signifie pas forcément que vous soyez atteint d'un mélanome, mais il est préférable de consulter sans attendre votre médecin.

rayons UV, qui ne provoquent pas de sensation frais, sous un ciel nuageux ou avec du vent.

SE PROTÉGER : LES BONNS GESTES

Des règles de base à respecter par tous



→ **NE PAS S'EXPOSER DURANT LA MI-JOURNÉE**, soit de 12h à 16h en France métropolitaine. Le soleil est alors au plus haut dans le ciel et l'intensité des rayonnements ultraviolets à son maximum.



→ **SE COUVRIR**. Portez le plus souvent possible des vêtements secs, couvrants, légers, idéalement à mailles serrées. Couvrez-vous avec un chapeau à bords larges et portez des lunettes de protection solaire * Catégorie CE 3 ou 4 * dont la monture enveloppe bien vos yeux.



→ **RECHERCHER L'OMBRE**. Que ce soit en ville ou dans la nature, préférez les endroits ombragés. À la plage, sachez qu'à l'ombre du parasol, vous n'êtes pas entièrement protégé.



→ **UTILISER DES COSMÉTIQUES ANTI-SOLAIRES EFFICACES***. La crème doit être appliquée, au minimum toutes les deux heures, sur les parties découvertes du corps. Après avoir travaillé, nagé, joué ou fait du sport en plein air, une application toutes les 20 minutes est nécessaire.

* l'indice 30 est à privilégier, 15 minimum.

Le saviez-vous ?

Les méfaits du soleil sont causés par les de chaleur. Ainsi, méfiez-vous lorsqu'il fait

Vrai ou faux ?

“ La peau s'habitue au soleil. ”

FAUX Le bronzage est une « barrière » naturelle pour se protéger du soleil, mais elle reste superficielle et ne filtre qu'une partie des UV. Une peau bronzée n'est pas protégée contre le risque de cancer.

“ Les séances d'UV en cabine de bronzage sont moins nocives que le soleil. ”

FAUX Les UV artificiels reçus en cabine ne font que s'ajouter aux rayonnements du soleil, augmentant ainsi le risque de cancer. La fréquentation des cabines de bronzage est fortement déconseillée.

“ Le soleil est plus dangereux en altitude. ”

VRAI Une grande partie des UV émis par le soleil est filtrée par l'atmosphère. Ainsi, plus l'altitude est élevée, plus l'intensité des UV est importante.

“ La crème solaire suffit à protéger la peau. ”

FAUX « l'écran total » n'existe pas : même les crèmes d'indice de protection 50, continuent à laisser passer 2 % des rayonnements UV. Ainsi, l'utilisation seule d'un produit anti-solaire ne suffit pas pour se protéger et ne permet en aucun cas de s'exposer plus longtemps.



**Annexe 8 : Le dossier de liaison en Cancérologie
(OncoNormandie Réseau Régional de Cancérologie)**

COORDONNÉES ET RÉPERTOIRE DE SANTÉ	
CORRESPONDANCE	
AGENDA	
FICHES DE SUIVI INFIRMIER	
SOINS DE SUPPORT	
PROTOCOLES	
ORDONNANCES	
RÉSULTATS ET AUTRES EXAMENS	
PRESTATAIRES	
PPS PROGRAMME PERSONNALISÉ DE SOINS PPAC PROGRAMME PERSONNALISÉ DE L'APRÈS CANCER	

RÉPERTOIRE DE SANTÉ

Nom: _____

Prénom: _____

Date de naissance: / /

→ Médecin généraliste

Nom : _____

Prénom : _____

Téléphone : _____

Adresse : _____

URGENCE : en l'absence du médecin traitant composez le 15.

→ Établissements de Santé

STANDARD

Établissement : _____

Téléphone : _____

Adresse : _____

MÉDECIN CANCÉROLOGUE RÉFÉRENT

NOM Prénom : _____

Téléphone : _____

Adresse (si différent) : _____

INFIRMIER(E) Consultation d'annonce

NOM Prénom : _____

Téléphone : _____

Adresse (si différent) : _____

RADIOTHÉRAPEUTE

NOM Prénom : _____

Téléphone : _____

Adresse (si différent) : _____

CHIRURGIEN

NOM Prénom : _____

Téléphone : _____

Adresse (si différent) : _____

CORRESPONDANCE

Imprimez de nouvelles fiches sur
www.lescolles.com/annuaire/



Nom: _____
Prénom: _____
Date de naissance: / /

→ Correspondance entre professionnels

Date	Commerciaires	Nom Signature

SOINS DE SUPPORT

Imprimez de nouvelles fiches sur
www.oncobssnormandie.fr



Nom: _____
Prénom: _____
Date de naissance: / /

RÉÉDUCATION ET RÉADAPTATION FONCTIONNELLE

Vous sentez-vous fatigué ? oui non
Avez-vous des difficultés à maintenir votre activité physique habituelle ? oui non
Avez-vous perdu une ou des capacités ? (ex. : voir, parler, marcher, écrire, entendre...) oui non
Avez-vous eu un curage ganglionnaire ? oui non
Localisation : _____

Patient orienté vers : Médecin traitant
 Autre (coordonnées) : _____

SOCIAL ET PROFESSIONNEL

Vivez-vous seul ? oui non
Votre logement est-il inadapté ? oui non
Avez-vous des difficultés dans les activités quotidiennes ? oui non
Êtes-vous sans profession ? oui non
Si non, laquelle ? _____
Pensez-vous parler de votre pathologie avec votre médecin du travail ? oui non
Avez-vous des difficultés sur le plan professionnel, financier, familial ? oui non

Patient orienté vers : Médecin traitant
 Assistant(e) social(e)
 Autre (coordonnées) : _____

HABITUDES DE VIE

Consommation tabac	Aucune <input type="checkbox"/>	Occasionnelle <input type="checkbox"/>	Journalière <input type="checkbox"/>
Consommation alcool	Aucune <input type="checkbox"/>	Occasionnelle <input type="checkbox"/>	Journalière <input type="checkbox"/>
Activité physique	Aucune <input type="checkbox"/>	Occasionnelle <input type="checkbox"/>	Journalière <input type="checkbox"/>

AUTRE

Patient orienté vers : _____

Annexe 9 : Les différents niveaux d'interaction médicamenteuse (ANSM)

Quatre niveaux de contrainte	
Contre-indication	La contre-indication revêt un caractère absolu. Elle ne doit pas être transgressée
Association déconseillée	L'association déconseillée doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque. Elle impose une surveillance étroite du patient.
Précaution d'emploi	C'est le cas le plus fréquent. L'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement. Les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG, etc...).
A prendre en compte	Le risque d'interaction médicamenteuse existe. Il correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association.
Libellé d'une interaction	
Nature du risque	Majoration des effets indésirables ou perte d'efficacité... et mécanisme d'action succinct, lorsqu'il est connu
Niveau de contrainte	Contre-indication, association déconseillée
Conduite à tenir	La conduite à tenir se résume le plus souvent au seul niveau de contrainte , dans le cas d'une : <ul style="list-style-type: none"> • "contre-indication" • ou d'une "association déconseillée" Cas d'une "précaution d'emploi" : <ul style="list-style-type: none"> • des recommandations souvent simples à mettre en œuvre sont proposées pour éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, contrôles biologiques, etc...). Le niveau "à prendre en compte" est dépourvu de recommandation pratique car il signale surtout une addition d'effets indésirables que seul le recours à d'autres thérapeutiques pourra permettre d'éviter.

Annexe 10 : Exemples de plan de prise

Logo
Emblissement

PLAN DE POSOLOGIE DES MEDICAMENTS

À la sortie du service :

Date de réalisation :

Ce document n'est pas une ordonnance, c'est un support pour vous accompagner dans la prise de vos médicaments.

NOM :

Allergies médicamenteuses :

Régime alimentaire (à supprimer si non adapté) :

Date de sortie d'hospitalisation :

Prénom :

Date de naissance :

Réalisation :

Conciliation médicamenteuse à l'admission et à la sortie

Conciliation médicamenteuse à la sortie uniquement

Absence de réalisation de conciliation médicamenteuse

Médicaments (DCI / noms de spécialité)	Horaires de prise				Durée de traitement	Explication(s)	Commentaire(s)
	Matin 	Midi 	Soir 	Coucher 			

EN CAS D'OUBLI DE PRISE DE VOTRE TRAITEMENT :
Il ne faut jamais prendre en double votre médicament oublié en pensant que cela permettra de rattraper votre erreur !!! Vous risquez un surdosage. Pensez surtout à signaler cet oubli à votre médecin.

DE MEME, EN CAS DE DOUBLE PRISE, contactez votre médecin traitant le plus rapidement possible.

Liste des médicaments qui ont été arrêtés par les médecins du service :

Pensez à rapporter à votre pharmacie les médicaments qui ont été arrêtés par les médecins du service.

Pharmacien référent
/ Interne en pharmacie
/ PPH
Médecin hospitalier

PLAN DE PRISE DES MÉDICAMENTS

Ceci n'est pas une ordonnance

ÉDITION MAI 2017

RÉFÉRENTIEL DE COMPÉTENCES DU MALADE DU MYÉLOME MULTIPLE **RC3M**

Contact _____

Date

Tél. :

Nom _____ Prénom _____

Mes médicaments	A quoi ça sert ?	Matin h	Midi h	Soir h	Coucher h
MES MÉDICAMENTS À PRENDRE TOUS LES JOURS					
MES MÉDICAMENTS À PRENDRE UNE FOIS PAR SEMAINE LE :					
<input type="radio"/> Lundi <input type="radio"/> Mardi <input type="radio"/> Mercredi <input type="radio"/> Jeudi <input type="radio"/> Vendredi <input type="radio"/> Samedi <input type="radio"/> Dimanche					
MES MÉDICAMENTS À PRENDRE DANS LA SEMAINE LE :					
<input type="radio"/> Lundi <input type="radio"/> Mardi <input type="radio"/> Mercredi <input type="radio"/> Jeudi <input type="radio"/> Vendredi <input type="radio"/> Samedi <input type="radio"/> Dimanche					
MES MÉDICAMENTS À PRENDRE TROIS SEMAINES SUR QUATRE :					
Mes médicaments	A quoi ça sert ?	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4

Annexe 11 : Plan de prise du site internet du laboratoire Mylan

Traitements de Christophe - Semaine du 11 mars au 17 mars 2019							
	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Samedi	Dimanche
MATIN	METFORMINE 500 mg 1 Comprimé Pendant repas						
	SERETIDE 250 µg/25 µg/dose 1 Inhalation Sans condition de prise	SERETIDE 250 µg/25 µg/dose 1 Inhalation Sans condition de prise	SERETIDE 250 µg/25 µg/dose 1 Inhalation Sans condition de prise	SERETIDE 250 µg/25 µg/dose 1 Inhalation Sans condition de prise	SERETIDE 250 µg/25 µg/dose 1 Inhalation Sans condition de prise	SERETIDE 250 µg/25 µg/dose 1 Inhalation Sans condition de prise	SERETIDE 250 µg/25 µg/dose 1 Inhalation Sans condition de prise
	BISOPROLOL 5 mg 1 Comprimé Sans condition de prise						
	METFORMINE 500 mg 1 Comprimé Pendant repas						
	SERETIDE 250 µg/25 µg/dose 1 Inhalation Sans condition de prise	SERETIDE 250 µg/25 µg/dose 1 Inhalation Sans condition de prise	SERETIDE 250 µg/25 µg/dose 1 Inhalation Sans condition de prise	SERETIDE 250 µg/25 µg/dose 1 Inhalation Sans condition de prise	SERETIDE 250 µg/25 µg/dose 1 Inhalation Sans condition de prise	SERETIDE 250 µg/25 µg/dose 1 Inhalation Sans condition de prise	SERETIDE 250 µg/25 µg/dose 1 Inhalation Sans condition de prise
	BISOPROLOL 5 mg 1 Comprimé Sans condition de prise						
SOIR	METFORMINE 500 mg 1 Comprimé Pendant repas						
	SERETIDE 250 µg/25 µg/dose 1 Inhalation Sans condition de prise	SERETIDE 250 µg/25 µg/dose 1 Inhalation Sans condition de prise	SERETIDE 250 µg/25 µg/dose 1 Inhalation Sans condition de prise	SERETIDE 250 µg/25 µg/dose 1 Inhalation Sans condition de prise	SERETIDE 250 µg/25 µg/dose 1 Inhalation Sans condition de prise	SERETIDE 250 µg/25 µg/dose 1 Inhalation Sans condition de prise	SERETIDE 250 µg/25 µg/dose 1 Inhalation Sans condition de prise

Traitements de Christophe - Semaine du 11 mars au 17 mars 2019

	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Samedi	Dimanche
	SERETIDE 250 µg/25 µg/dose						
	1 Inhalation Sans condition de prise						
	BISOPROLOL 5 mg						
	1 Comprimé Sans condition de prise						

NOTES PERSONNELLES

SERETIDE

se rincer la bouche après utilisation

**Annexe 12 : Liste des médicaments à risque de torsades de pointes
(Institut National du Cancer 2016c)**

Classe	Liste des molécules
Molécules « torsadogènes »	Amiodarone, amisulpride, arsénieux, artémisol, chloroquine, chlorpromazine, citalopram, cyamémazine, diphémanil, disopyramide, dofétilide, dolasetron, dompéridone, dronédarone, dropéridol, érythromycine, escitalopram, flupentixol, fluphenazine, halofantrine, halopéridol, hydroquinidine, ibutilide, lévofloxacine, lévomépromazine, luméfantrine, méquitazine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, pimozide, pipampérone, pipéraquline, pipotiazine, prucalopride, quinidine, sotalol, spiramycine, sulpiride, sultopride, tiapride, torémifène, vandétanib, vincamine, zuclopenthixol
Autres molécules susceptibles d'allonger le QTc	Alfuzosine, anagrélide, apomorphine, aripiprazole, astémizole, atazanavir, azithromycine, bédaquiline, bépridil, bortézomib, bosutinib, ciprofloxacine, cisapride, clarithromycine, clozapine, cocaïne, certinib, crizotinib, dabrafénib, dasatinib, dexmédétomidine, dihydroartémisinine + pipéraquline, éribuline, famotidine, felbamate, fingolimod, flécainide, fluconazole, foscarnet, gatifloxacine, gémyfloxacine, granisétron, grépafoxacine, ilopéridone, isradipine, lapatinib, lévométhadyl, lithium, mésoridazine, mifépristone, mirabégron, mirtazapine, moexipril/hctz, nicardipine, nilotinib, norfloxacine, ofloxacine, olanzapine, ondansétron, oxytocine, palipéridone, pasiréotide, pazopanib, perflutène lipides microsphères, probucol, procainamide, prométhazine, propofol, quétiapine, ranolazine, rilpivirine, rispéridone, roxithromycine, saquinavir, sertindole, sévofurane, sorafénib, sparfloxacine, sunitinib, tacrolimus, tamoxifène, télavancine, télithromycine, terfénadine, tétrabénazine, thioridazine, tizanidine, toltérodone, vardénafil, vémurafénib, venlafaxine, vorinostat, ziprasidone
Molécules potentiellement à risque de torsade de pointes*	Amantadine, amitriptyline, hydrate de chloral, diphénhydramine, doxépine, fluoxétine, furosémide, galantamine, hydroxychloroquine, hydroxyzine, indapamide, itraconazole, ivabradine, kétoconazole, métoclopramide, métronidazole, nefinavir, pantoprazole, paroxétine, posaconazole, quinine sulfate, ritonavir, sertraline, solifénacine, télaprévir, trazodone, voriconazole

* sous certaines conditions, dont l'association à une molécule torsadogène.

Annexe 13 : Fiches de bon usage des médicaments pour le patient (OncoNormandie Réseau Régional de Cancérologie)

Interactions médicamenteuses	Contacts	Fiche conseils patient
<p>Ce médicament peut interagir avec d'autres molécules.</p> <p>N'oubliez pas de donner la liste complète des médicaments, même ceux vendus sans ordonnance, à base de plantes et les produits naturels à votre médecin.</p> <div data-bbox="710 1310 1005 1758"><p>Ne prenez pas de nouveaux médicaments sans informer votre médecin ou votre pharmacien.</p></div> 	<div data-bbox="486 828 981 1254" style="border: 2px dashed green; height: 190px; width: 310px;"></div>	<h3 data-bbox="446 403 502 739">Vemurafenib</h3> <p data-bbox="518 481 550 660">ZELBORAF®</p> <p data-bbox="638 436 670 772">À quoi sert ce médicament ?</p> <p data-bbox="694 369 742 772">Ce médicament est utilisé dans le traitement de certaines formes de mélanomes</p> <p data-bbox="766 403 837 772">Il est prescrit par un médecin spécialiste en oncologie ou par un médecin compétent en cancérologie.</p> <p data-bbox="837 448 861 772">Il est disponible en pharmacie de ville.</p> <p data-bbox="885 403 933 772">Il est présenté par boîtes de 56 comprimés conditionnés à l'unité.</p> <p data-bbox="957 515 981 772">Il n'existe qu'un seul dosage :</p> <ul data-bbox="981 560 1005 772" style="list-style-type: none">• ZELBORAF® 240 mg <p data-bbox="1189 940 1220 1131">Version d'avril 2018 Validée par experts régionaux</p> 

Posologie Conseils de prise

Plan de prise



La posologie est de 4 comprimés le matin et 4 comprimés le soir, avalés avec un grand verre d'eau. Les comprimés ne doivent pas être croqués ni écrasés.

La prise doit se faire de la même façon le matin et le soir, soit toujours pendant les repas, soit toujours en dehors des repas. Il faut éviter de faire la prise du matin ET du soir en dehors des repas.



Conservez, hors de portée des enfants.



Contactez rapidement votre médecin en cas de :

- Réaction oculaire ou cutanée importante
- De lésions suite à une radiothérapie : rougeur de la peau, ulcères, vésicules, eczémas, hyperkératose.

Vémurafénib ZELBORAF®

Quelques conseils



Les comprimés sont à prendre de la même façon le matin et le soir, soit toujours pendant les repas, soit toujours en dehors des repas. Les comprimés ne doivent pas être croqués ni écrasés.



Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des gélules.



En cas de souillure des draps ou des vêtements (vomissements...), laver ce linge immédiatement et séparément, en machine à température élevée (60-90°C).



Effectuez les examens de contrôle prescrits par votre médecin.



Ne jetez pas les emballages ni les comprimés dans votre poubelle. Rapportez-les à votre pharmacien.



N'arrêtez jamais votre traitement et ne modifiez jamais le rythme d'administration sans avis du prescripteur.



Si vous avez oublié une prise, la dose oubliée peut être prise jusqu'à 4h avant la prochaine prise. Passer ce délai, il est préférable de sauter la prise: ne pas pas prendre 2 doses simultanément (donc ne pas prendre plus de 4 comprimés à la fois).

En cas de vomissement, ne pas prendre de dose supplémentaire et continuer le traitement de façon habituelle.



ZELBORAF® n'est pas recommandé pendant la grossesse et l'allaitement. Utiliser une contraception efficace chez la femme pendant le traitement et au moins 6 mois après l'arrêt.

Principaux effets indésirables

	Réactions au soleil	Limitez les expositions au soleil, portez des vêtements couvrants, mettez de l'écran solaire total et du baume pour les lèvres. Contactez le médecin en cas de réactions importantes.
	Réactions cutanées	Effectuez vos examens dermatologiques de contrôle. Soyez vigilants à l'apparition de signes cutanés (plaques, grain de beauté, taches...) et faites en part à votre médecin.
	Réactions oculaires	Effectuez vos examens de contrôle. En cas de symptômes oculaires, contactez votre médecin.
	Nausées, vomissements, baisse de l'appétit	Buvez entre les repas. Evitez les aliments frits, gras ou épicés. Mangez lentement. Faites plusieurs petits repas légers. En cas de symptômes persistants prévenez le médecin.
	Diarrhées, constipation	<u>Diarrhées</u> : Evitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Buvez au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes, bananes. <u>Constipation</u> : Privilégiez une bonne hydratation, une alimentation riche en fibre et une activité physique régulière.
	Autres	Maux de tête, douleur, fatigue Céphalées périphériques

Si ces effets indésirables persistent, prévenez votre médecin.

Si vous présentez des effets indésirables non mentionnés, veuillez en informer votre médecin ou pharmacien.

Interactions médicamenteuses

Ce médicament peut interagir avec d'autres molécules.

N'oubliez pas de donner la liste complète des médicaments, même ceux vendus sans ordonnance, à base de plantes et les produits naturels à votre médecin.



Ne prenez pas de nouveaux médicaments sans informer votre médecin ou votre pharmacien.



Contacts



Fiche conseils patient

Dabrafénib

TAFINLAR®

À quoi sert ce médicament ?

Ce médicament est utilisé dans le traitement de certaines formes de mélanomes et de cancers du poumon.

Il est prescrit par un médecin spécialiste en oncologie ou par un médecin compétent en cancérologie.

Il est disponible en pharmacie de ville.

Il est présenté en flacon de 120 gélules.

Il existe 2 dosages :

- TAFINLAR® 50 mg
- TAFINLAR® 75 mg

Version d'avril 2018
Validée par experts régionaux

omedot
Normandie

Posologie Conseils de prise		Dabrafénib TAFINLAR®		Principaux effets indésirables			
<p>Plan de prise</p> <p>La dose recommandée est de 150 mg, deux fois par jour, à 12 heures d'intervalle, en dehors des repas (1 heure avant ou 2 heures après un repas). Les gélules doivent être prises tous les jours aux mêmes heures. Le médecin peut être amené à modifier la posologie en fonction de la tolérance au traitement.</p>  <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 10px; width: fit-content; margin: 10px auto;"> <p>Conservez hors de portée des enfants.</p> <p>A conserver à température ambiante.</p> </div>		<p>Quelques conseils</p> <p>Les gélules sont à avaler entières (ni brisées, ni mâchées) par voie orale, avec un verre d'eau, 1 heure avant ou au moins 2 heures après un repas. Espacez les prises de 12 heures et veillez à prendre votre traitement heure fixe.</p> <p>Lavez-vous soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des gélules.</p> <p>Ne consommez pas de pamplemousse ou de jus de pamplemousse pendant le traitement. Il est conseillé d'uriner en position assise pour éviter une contamination accidentelle.</p> <p>En cas de souillure des draps ou des vêtements (vomissements...), lavez ce linge immédiatement et séparément, en machine à température élevée (60-90°C).</p> <p>N'arrêtez jamais votre traitement et ne modifiez jamais le rythme d'administration sans avis du prescripteur.</p> <p>En cas d'oubli d'une prise à l'heure habituelle prenez votre dose habituelle s'il reste plus de 6 heures avant la prise suivante.</p> <p>Ne jetez pas les emballages ni les comprimés dans votre poubelle. Rapportez-les à votre pharmacien.</p> <p>Ne prenez pas TAFINLAR® en cas de grossesse ou d'allaitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 4 semaines après l'arrêt du traitement. TAFINLAR® peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux et une méthode alternative de contraception doit être utilisée.</p>		<p>Diarrhées constipation</p> <p>Nausées vomissements</p> <p>Perte d'appétit</p> <p>Piolement, gonflement, rougeur voire douleur de la paume des mains et de la plante des pieds</p> <p>Fièvre, fatigue, frissons, maux de tête.</p> <p>Eruption cutanée, alopécie, Photosensibili- té</p> <p>Arthralgie, myalgie</p> <p>Uvélite</p>		<p>Diarrhées: Evitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Buvez au moins 2 litres par jour et privilégiez les féculents, les carottes, bananes. En cas de persistance, prévenez votre médecin.</p> <p>Constipation: privilégiez une bonne hydratation, une alimentation riche en fibres et une activité physique régulière.</p> <p>Buvez entre les repas. Evitez les aliments frits, gras ou épicés. Mangez lentement, faites plusieurs petits repas.</p> <p>Mangez les aliments que vous aimez et prenez régulièrement des petits repas. En cas de perte de poids, parlez en à votre médecin.</p> <p>Evitez le soleil et toute exposition à la chaleur. Evitez les vêtements et les chaussures trop serrés. Utilisez un savon doux sans parfum. Evitez les travaux irritants pour les mains. Trempez les mains et les pieds dans l'eau fraîche, puis séchez sans frotter. Appliquez une crème émolliente. Parlez en à votre médecin.</p> <p>Reposez-vous souvent et faites des exercices légers (marche). Prudence en cas de conduite de véhicule. En cas de fièvre consultez votre médecin.</p> <p>Utilisez un savon doux et un agent hydratant. Evitez le soleil et toute exposition à la chaleur. Une crème hydratante permet de soulager les symptômes.</p> <p>Reposez-vous souvent et faites des exercices légers (marche). Parlez en à votre médecin.</p> <p>Prévenez votre médecin en cas de symptômes visuels.</p>	
<p>Si vous présentez des effets indésirables non mentionnés, veuillez en informer votre médecin ou pharmacien.</p>							

Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. Il faut par exemple éviter la prise de millepertuis sous toutes ses formes (gélule, tisane, goutte...)

N'oubliez pas de donner la liste complète des médicaments, même ceux vendus sans ordonnance à votre médecin.

Ne prenez aucun nouveau médicament sans l'accord du médecin.



Ne prenez pas de nouveaux médicaments sans informer votre médecin ou votre pharmacien.



Tramétinib

MEKINIST®

À quoi sert ce médicament ?

Ce médicament est utilisé en dernière ligne dans le traitement du cancer colorectal métastatique ou certaines formes de cancer du poumon.

Ce médicament doit être prescrit par un médecin hospitalier spécialiste en oncologie ou un médecin compétent en cancérologie.

Il est disponible dans les pharmacies de ville et dans les pharmacies hospitalières.

Deux dosages sont disponibles sous la forme de flacons de 30 comprimés pelliculés :

- MEKINIST® 0,5 mg
- MEKINIST® 2 mg

Version d'avril 2018
Validée par experts régionaux

Posologie Conseils de prise

Plan de prise



La posologie est strictement personnelle et vous sera expliquée par votre médecin.

La posologie usuelle du Mékinist® est de 2 mg en une prise orale journalière unique, sans nourriture au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas, à heure fixe.

Essayez de les prendre chaque jour à la même heure et au même moment que le TAFINLAR® dabrafenib en cas d'association.



Conservez hors de portée des enfants.

A conserver à une température entre +2°C et +8°C, à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité.

Après ouverture, flacon à conserver 30 jours à une température inférieure à 30°C.



Arrêtez de prendre Mékinist® et consultez immédiatement votre médecin en cas de :

- Difficulté à respirer, toux anormale, essoufflement
- Palpitations

Tramétinib MEKINIST®

Quelques conseils



Les comprimés de Mékinist® doivent être avalés entiers (ni écrasés, ni coupés, ni mâchés ou croqués), sans nourriture au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas, à heure fixe.



Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des comprimés.



Ne pas jeter les emballages ni les comprimés dans votre poubelle. Rapportez-les à votre pharmacien.



Ne laissez pas votre traitement à la portée des enfants.



N'arrêtez jamais votre traitement et ne modifiez jamais le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.



Si vous avez oublié de prendre votre comprimé de Mékinist®, 2 cas se présentent :

- ❖ En cas d'oubli d'une prise de moins de 12 heures, prenez la dose.
- ❖ En cas d'oubli d'une prise de plus de 12 heures, ne prenez pas la dose oubliée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, le lendemain.



Le Mékinist® est déconseillé pendant la grossesse ou l'allaitement. Une méthode efficace de contraception doit être instaurée pendant toute la durée du traitement et être poursuivie pendant au moins 4 mois après l'arrêt du traitement.

Principaux effets indésirables

	Diarrhées	À éviter : café, boissons glacées, lait, fruits, légumes crus, céréales, pain complet, alcool. À privilégier : féculents, carottes, bananes Buvez au moins 2 L par jour Buvez entre les repas. Mangez lentement, faites plusieurs petits repas légers. À éviter : aliments frits, gras ou épicés En cas de vomissements, rincez-vous la bouche à l'eau froide et attendez 1 à 2 h avant de manger
	Nausées vomissements	Utiliser un savon doux sans parfum et un agent hydratant. Evitez les expositions prolongées au soleil et utilisez une protection solaire (chapeau, écran total). Si les symptômes persistent contactez votre médecin.
	Eruption cutanée Sécheresse de la peau	Un bilan sanguin doit être effectué régulièrement et les résultats communiqués à votre médecin. En cas de doute, prenez votre température. En cas de signes infectieux (fièvre, toux) ou de saignements inhabituels, prévenez votre médecin.
	Modification du bilan sanguin	Reposez-vous. Pratiquez des exercices légers. Evitez les gestes répétitifs et les efforts physiques importants.
	Douleur articulaire et musculaire	Limitez les contacts avec les personnes ayant une infection contagieuse. Lavez vous souvent les mains. Prévenez immédiatement votre médecin si ces signes apparaissent
	Toux Difficulté à respirer	

Si ces effets indésirables persistent, prévenez votre médecin.
Si vous présentez des effets indésirables non mentionnés, veuillez en informer votre médecin ou pharmacien.

Interactions médicamenteuses

Ce médicament peut interagir avec d'autres molécules.

N'oubliez pas de donner la liste complète des médicaments, même ceux vendus sans ordonnance, à base de plantes et les produits naturels à votre médecin.



Ne prenez pas de nouveaux médicaments sans informer votre médecin ou votre pharmacien.
Ne pas prendre de millepertuis sous toutes ses formes.

En règle générale, ne prenez pas de nouveaux médicaments sans informer votre médecin ou votre pharmacien.



Contacts

Cobimetinib

COTELLIC®

À quoi sert ce médicament ?

Ce médicament est utilisé dans le traitement de certaines formes de mélanome.

Médicament soumis à prescription hospitalière, réservé aux spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie.

Il est disponible en pharmacie de ville.

Il est présenté par boîtes de 63 comprimés.

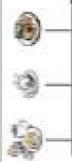
Il n'existe qu'un seul dosage :
• COTELLIC® 20 mg

Version d'avril 2018
Validée par experts régionaux

omedot
Normandie

Posologie Conseils de prise

Plan de prise



La posologie est strictement personnelle et vous sera expliquée par le médecin.

La posologie usuelle est de 60 mg (soit 3 comprimés) en une prise orale journalière unique, pendant ou en dehors du repas, toujours à la même heure, avec un grand verre d'eau.

Il doit être pris pendant 21 jours consécutifs sur 28 jours, soit 7 jours d'arrêt par cycle. Le cycle suivant doit toujours commencer une fois que la période sans traitement s'est écoulée.



Conservez hors de portée des enfants.

A conserver à température ambiante.



Contactez rapidement votre médecin en cas de :

- Vision trouble, vision déformée, déficience visuelle
- Troubles cardiaques : essoufflement, vertiges, étourdissements, accélération du rythme cardiaque
- Saignements

Cobimetinib COTELLIC®

Quelques conseils

Les comprimés doivent être avalés entiers. Evitez de consommer du pamplemousse ou de boire du jus de pamplemousse.

Evitez les expositions prolongées au soleil. En cas d'exposition, utilisez une protection solaire : chapeau et écran total.

Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation du comprimé.

Attention au rythme d'administration :

- J1 à J21 : prise de comprimés
- J22 à J28 : pas de prise

N'arrêtez jamais votre traitement et ne modifiez jamais le rythme d'administration sans avis du prescripteur.

Si vous avez oublié de prendre vos comprimés, 2 cas se présentent :

- Oubli de prise de moins de 12h : prendre la dose
- Oubli de prise de plus de 12 h : ne pas prendre la dose oubliée, prendre la dose suivante à l'heure habituelle le lendemain.

Ne pas jeter les emballages ni les comprimés dans votre poubelle. Rapportez-les à votre pharmacien.

Il est déconseillé de prendre ce traitement pendant la grossesse ou l'allaitement. Deux méthodes de contraception efficaces doivent être instaurées pendant la durée du traitement et pendant 3 mois après l'arrêt du traitement.

Principaux effets indésirables

	Modification du bilan sanguin	Les bilans sanguins doivent être réalisés régulièrement. En cas de doute, prenez votre température. En cas de signe infectieux (fièvre, toux), ou de saignements inhabituels, prévenez votre médecin.
	Photosensibilité Eruptions cutanées	Utilisez un savon doux et un agent hydratant. Evitez les expositions prolongées au soleil et utilisez une protection solaire (chapeau, écran total). Si els symptômes persistent, prévenez votre médecin.
	Nausées Vomissements	Boire entre les repas. Evitez de manger des aliments frits, gras ou épicés. Mangez lentement et faites plusieurs petits repas légers. En cas de vomissements, rincez-vous la bouche à l'eau froide et attendez 1 à 2 heures avant de manger. Si les symptômes persistent, parlez-en à votre médecin.
	Diarrhées	Evitez le café, les boissons glacées, le lait, les céréales, le pain complet, les fruits et légumes crus et l'alcool. Buvez au moins 2L d'eau par jour et privilégiez les féculents, les carottes cuites et les bananes. Si les symptômes persistent, prévenez votre médecin.
	Troubles de la vision	Prudence en cas de conduite de véhicule. Reposez-vous souvent. Contactez votre médecin si ces signes surviennent.

Si vous présentez des effets indésirables non mentionnés, veuillez en informer votre médecin ou pharmacien.

Annexe 14 : Fiche de bon usage des médicaments pour les professionnels de santé (OncoNormandie Réseau Régional de Cancérologie)

Vemurafenib

ZELBORAF®

FICHE CONSEIL Professionnel

Présentation et caractéristiques

ZELBORAF® est une thérapie ciblée qui inhibe puissamment la forme activée des protéines kinases BRAF mutées, responsables de la prolifération cellulaire des cellules cancéreuses concernées.

Présentation : comprimés pelliculés de 240 mg. Présentés par boîtes de 56 comprimés conditionnés à l'unité.

Caractéristiques :

- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.
- Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
- Médicament disponible en pharmacie de ville.

Indications

- En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteint d'un mélanome non résecable ou métastatique, porteurs de la mutation BRAF V600E (40-60% des mélanomes).

Posologie et mode d'administration

<p>Posologie recommandée:</p> <p>960 mg deux fois par jour (soit 4cp de 240 mg matin et soir)</p>	<p>Chaque dose <u>doit être prise de la même manière matin et soir</u> (à 12 heures d'intervalle environ), soit toujours au cours d'un repas, soit toujours en dehors d'un repas. Toutefois la prise à jeun des deux doses quotidiennes de manière constante doit être évitée.</p> <p>Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.</p>
--	---

Grossesse, allaitement

Le ZELBORAF® n'est pas recommandé pendant la grossesse et l'allaitement. L'utilisation de ZELBORAF® chez la femme en âge de procréer devra être accompagnée de mesures contraceptives adaptées, jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement. ZELBORAF® peut diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux.

Principaux effets indésirables et suivi de traitement

Effets secondaires	Prévention et conduite à tenir
Photosensibilité (légère à sévère)	Eviter l'exposition au soleil, mettre des vêtements couvrants et appliquer un écran solaire UVA/UVB et un baume pour les lèvres. Modification de la dose en cas de réaction de grade 2 (intolérable) ou plus : voir avec l'oncologue.
Carcinome épidermoïde	Evaluation dermatologique à l'instauration puis mensuelle jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement. Exérèse et examen anatomopathologique. (pas de modification de dose)
Nouveau mélanome primitif	Evaluation dermatologique à l'instauration puis mensuelle jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement. Exérèse et poursuite du traitement.
Carcinome épidermoïde non cutané	Examens de la tête et du cou à l'instauration puis tous les 3 mois (+ muqueuse buccale et ganglions lymphatiques) Examens tomodensitométrique thoracique à l'instauration puis tous les 6 mois. Un examen anal et un examen pelvien sont recommandés avant et à la fin du traitement.
Anomalie hépatique	Bilan des enzymes hépatiques à l'instauration du traitement puis de façon mensuelle pendant le traitement. Réduction de dose, interruption ou arrêt si indispensable : à voir avec l'oncologue.
Réactions oculaires (uvéïte)	Surveillance régulière. Arrêt si réactions graves (uvéïte, occlusion de la veine rétinienne)
Allongement de l'intervalle QT	ECG et ionogramme (dont magnésium) avant le traitement, après 1 mois et après toute modification de dose Surveillance supplémentaire mensuelle durant les 3 premiers mois puis tous les 3 mois chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère. Eviter l'association à d'autres agents allongeant l'espace QT.
Nausées, vomissements	Boire entre les repas. Eviter les aliments frits, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers.
Diarrhée, constipation	Diarrhée : Eviter le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool Boire au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégier les féculents (riz, pâtes...), les carottes, bananes. Constipation : Privilégier une bonne hydratation, une alimentation riche en fibre et une activité physique régulière.
autres	Perte d'appétit, céphalées, dysgueusie, douleurs, arthralgies, paralysie du nerf facial Fatigue, pyrexie, œdèmes périphériques. Elevation des GGT.

Interactions médicamenteuses

- Zelboraf® possède un effet inhibiteur du cytochrome 1A2 et un effet inducteur du cytochrome P450 3A4. Ainsi, tous les médicaments métabolisés par ces cytochromes sont susceptibles de voir leur concentration plasmatique augmenter ou diminuer (notamment les contraceptifs oraux). Des adaptations posologiques sont alors à envisager.
- Zelboraf® augmente l'exposition à la warfarine. La prudence est donc de rigueur en cas d'administration concomitante à la warfarine.
- Le Zelboraf® est un inhibiteur des pompes d'efflux P-glycoprotéine (P-gp) et protéine de résistance au cancer du sein (BCRP). La prudence est de rigueur lors de l'administration de Zelboraf® en association avec des substrats de la P-gp
- Zelboraf® est à utiliser avec prudence en cas d'association avec les inhibiteurs du cytochrome 3A4 et/ou des protéines de transport (P-gp) (tels que les inhibiteurs de protéase du VIH, la tétracycline, les antifongiques azolés...etc), de même qu'avec les inducteurs de la P-gp, et/ou du CYP 3A4 (tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis...etc).

Conseils à donner aux patients

⚠ Ne pas croquer ni écraser les comprimés. Chaque dose doit être prise de la même manière matin et soir (à 12 heures d'intervalle environ), soit toujours au cours d'un repas, soit toujours en dehors d'un repas.

⚠ Se laver soigneusement les mains avant et après la manipulation des gélules.

⚠ Ne pas jeter les emballages ni les comprimés à la poubelle. Les rapporter au pharmacien.

⚠ Suivre correctement les examens de surveillance du traitement.

⚠ Consulter rapidement le médecin en cas de réaction cutanée ou oculaire importante.

⚠ **Si une prise a été oubliée**, la dose omise peut être prise jusqu'à 4 heures avant la dose suivante afin de maintenir la fréquence d'administration à deux prises par jour. Les deux doses ne doivent pas être prises simultanément.

En cas de vomissement suite à l'administration de Zelboraf®, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire et doit poursuivre le traitement de manière habituelle.

⚠ **Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du prescripteur.**

⚠ **Contactez rapidement le médecin prescripteur en cas de :**
Lésion radio-induite, érythème, hyperkératose, ulcères, vésicules, eczémas

Pour une information complète, se reporter au RCP

Dabrafénib

TAFINLAR®

FICHE CONSEIL Professionnel

Présentation et caractéristiques

TAFINLAR® est un inhibiteur des protéines kinases BRAF porteuses de mutations au niveau du codon 600, la mutation V600E étant la plus fréquente dans les mélanomes.

Le traitement par dabrafénib inhibe la prolifération de lignées cellulaires de mélanome exprimant la mutation BRAF V600.

Présentation : gélules de 50 mg (rouges) et 75 mg (roses). Présenté en flacon de 120 gélules.

Caractéristiques :

- A conserver à température ambiante. Ne pas laisser à la portée des enfants.
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
- Le Dabrafénib est disponible dans les pharmacies de ville.

Indications

- En monothérapie ou en association au Tramétinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un **mélanome** non résecable ou métastatique porteur d'une mutation **BRAF V600** (confirmée par un test validé).
- En association au Tramétinib dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé, porteur d'une mutation **BRAF V600**.

Posologie et mode d'administration

<p><u>Posologie recommandée de Dabrafénib:</u></p> <p>150 mg, 2 fois par jour à 12 heures d'intervalle</p> <p><i>Dose associée de Tramétinib lorsqu'il est associé : 2 mg une fois par jour.</i></p>	<p>Prise en dehors des repas : 1 heure avant ou 2 heures après le repas.</p>
---	--

La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une interruption temporaire du traitement, une réduction de dose par palier (100 mg deux fois par jour ; 75 mg 2 fois par jour ; 50 mg 2 fois par jour) ou un arrêt du traitement.

Pas d'adaptation de posologie chez l'insuffisant rénal ou hépatique mais utiliser avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et/ou une insuffisance hépatique modérée à sévère.

Grossesse, allaitement

Ne pas utiliser chez la femme enceinte ou allaitante. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant **4 semaines après l'arrêt du traitement**. Le dabrafénib peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux et une méthode alternative de contraception doit être utilisée.

Principaux effets indésirables et suivi de traitement

Effets secondaires	Prévention et conduite à tenir
Pancréatite	Dosage de l'amylase et lipase sérique devant toute douleur abdominale inexplicable.
Carcinome épidermoïde cutané, nouveau mélanome primitif	Examen dermatologique avant l'instauration du traitement puis chaque mois durant toute la durée du traitement et jusqu'à 6 mois après la fin. Exérèse et examen anatomopathologique (pas d'adaptation posologique)
Perte d'appétit	Manger les aliments appréciés et essayer de prendre régulièrement des petits repas. En cas de perte de poids, prescription de compléments alimentaires.
Syndrome main-pied	Eviter le soleil et toute exposition à la chaleur. Eviter les vêtements et les chaussures trop serrés. Utiliser un savon doux sans parfum. Eviter les tâches ménagères et les travaux irritants pour les mains. Eviter les pansements adhésifs. Tremper les mains et les pieds dans l'eau fraîche, puis sécher sans frotter. Appliquer une crème émolliente. Analgésiques standards si nécessaire (paracétamol). Voir avec l'oncologue pour une adaptation posologique voire un arrêt du traitement.
Toxicité cutanée : hyperkératose, éruption cutanée, alopecie, photosensibilité	Utiliser un savon doux et un agent hydratant. Eviter les expositions au soleil. Une crème hydratante permet de soulager les symptômes.
Arthralgie, myalgie, douleur dans les extrémités	S'hydrater et se reposer fréquemment. Des exercices légers (marche) peuvent être utiles. Traitement par du paracétamol ou AINS.
Fièvre, asthénie, céphalées	Se reposer souvent et faire des exercices légers (marche). Prudence en cas de conduite de véhicule. Le traitement doit être interrompu si température $\geq 38,5$ °C, rechercher les signes ou symptômes d'une infection.
Toxicité cardiaque : diminution de la FEVG	Attention particulière chez les patients dont la fonction ventriculaire gauche est susceptible d'être diminuée. FEVG contrôlée avant la mise en place du traitement et tout au long du traitement. Effet asymptomatique dans 90% des cas, réversible à l'arrêt.
Nausées, vomissements	Boire entre les repas. Eviter les aliments frits, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers.
Diarrhée Constipation	Diarrhée : Eviter le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Constipation : privilégier une alimentation riche en fibres, une bonne hydratation et un exercice physique régulier.
autres	Hyperglycémie et hypophosphatémie, toux, uvéite, insuffisance rénale aigue.

Interactions médicamenteuses

Les IPP, antagonistes des récepteurs H2 et anti-acides peuvent réduire l'efficacité du dabrafénib.

Le dabrafénib est un substrat du CYP3A4 et du CYP2C8. Les inducteurs puissants de ces enzymes (rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, millepertuis...) peuvent réduire l'efficacité du dabrafénib. A l'inverse, les inhibiteurs enzymatiques (kétoconazole, ritonavir, clarithromycine, gemfibrozil...) peuvent augmenter la toxicité du dabrafénib.

Le dabrafénib est également un inducteur des enzymes de métabolisation et de transport actif : une revue complète des médicaments concomitants est essentielle (notamment surveillance renforcée avec la warfarine et la digoxine).

Se reporter aux RCP pour voir tous les médicaments concernés.

Conseils à donner aux patients

⚠ Les gélules de dabrafénib doivent être avalées entières (ni ouvertes, ni croquées, ni mélangées avec de la nourriture), avec un verre d'eau, 1 heure avant ou au moins 2 heures après un repas, avec un intervalle d'environ 12 heures entre les prises. Il doit être pris tous les jours aux mêmes heures afin d'optimiser l'observance du patient.

⚠ Se laver soigneusement les mains avant et après la manipulation des gélules.

⚠ Ne pas utiliser chez la femme enceinte ou allaitante ainsi que chez l'adolescent de moins de 18 ans.

⚠ Ne pas jeter les emballages ni les comprimés à la poubelle. Les rapporter au pharmacien.

⚠ Conseiller aux hommes d'uriner en position assise.

⚠ En cas de contamination des vêtements ou des draps (vomissements...), les laver immédiatement et séparément, en machine, à température élevée (60-90°C).

⚠ En cas d'oubli d'une prise, prenez votre dose habituelle s'il reste plus de 6 heures avant la prise suivante.

⚠ Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du prescripteur.

⚠ Contacter rapidement le médecin prescripteur en cas de :

- Fièvre supérieure ou égale à 38,5°C
- Erythème des pieds ou des mains
- Douleurs abdominales inexplicables
- Symptômes visuels pouvant faire évoquer une uvéite (modification de la vision, photophobie, douleurs oculaires)

Pour une information complète, se reporter au RCP.

Tramétinib

MEKINIST®

FICHE CONSEIL Professionnel

Présentation et caractéristiques

MEKINIST® est agent antinéoplasique, inhibiteur réversible de la kinase. Il inhibe l'activation du signal régulé par MEK 1 et MEK 2 ainsi que l'activité des kinases. Le Tramétinib inhibe la prolifération de lignées cellulaires de mélanome exprimant la mutation BRAF V600. Il est en général associé au TAFINLAR® dabrafénib.

Présentation : comprimé dosés à 0.5 mg ou à 2 mg dans un flacon.

Caractéristiques :

- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité et de la lumière. Ne pas laisser à la portée des enfants.
- Médicament soumis à prescription hospitalière (liste 1). Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.
- Il est disponible dans les pharmacies de ville et hospitalières.

Indications

Le Tramétinib est indiqué en monothérapie ou en association au Dabrafénib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteurs d'une mutation BRAF V600 ou des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteurs d'une mutation BRAF V600.

Grossesse, allaitement

Mekinist® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas d'absolue nécessité. Une méthode efficace de contraception doit être instaurée pendant toute la durée du traitement et poursuivie pendant au moins 4 mois après l'arrêt du traitement pour les femmes.

Une méthode alternative de contraception (méthode de type barrière...) doit être utilisée lorsque le Tramétinib est utilisé en association au Dabrafénib. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Mekinist®.

Posologie et mode d'administration

Posologie recommandée:

2 mg en une prise journalière unique

Prise sans nourriture !
1 heure avant ou 2 heures après un repas
A heure fixe

En monothérapie ou en association avec
TAFINLAR® dabrafénib.

Une interruption de l'administration et/ou une réduction de la posologie peuvent être nécessaires en fonction de l'évaluation individuelle de la sécurité et de la tolérance. Si une réduction de la posologie est nécessaire, la dose doit alors être réduite par palier de 0.5 mg.

Pas d'adaptation de posologie chez l'insuffisant rénal mais la prudence est recommandée en cas d'insuffisance rénale sévère.

Principaux effets indésirables et suivi de traitement

Effets secondaires	Prévention et conduite à tenir
Signes d'infections, neutropénie	Surveillance hématologique à réaliser avec hémogramme complet, au rythme préconisé par le spécialiste Adaptation du traitement (réduction de la posologie voire arrêt) en fonction des résultats.
Dianthées	Éviter certains aliments tels que le café, les boissons glacées, le lait, les céréales, le pain complet, les fruits et légumes crus et l'alcool Un traitement préventif antidiarrhéique est envisageable. Boire au moins 2 litres par jour et privilégier les féculents, les carottes, bananes. Traitement antidiarrhéique (lopéramide) dès les premiers signes. Une réhydratation orale ou intraveineuse peut être nécessaire. En cas de fièvre associée ou si ≥ 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée.
Nausées Vomissements	Surveiller régulièrement le poids. Boire entre les repas. Éviter les aliments frits, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers. Traitement antiémétique standard éventuel Ne pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. Si vomissement >1 par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le prescripteur.
Rash, prurit, sécheresse cutanée	Utiliser un savon doux et un agent hydratant. Éviter les expositions au soleil et utiliser une protection solaire (chapeau, écran total). Traitement possible par des médicaments antiprurigineux. Une crème hydratante permet de soulager les symptômes.
Arthralgies-myalgies	Conseiller de boire régulièrement. Éviter les gestes répétitifs et les efforts physiques intenses. Traitement symptomatique par paracétamol. Supplémentation possible par calcium, magnésium et vitamine B6, répétitifs et les efforts physiques importants.
Hypertension, hémorragies	Réaliser un dépistage de l'HTA avant l'initiation du traitement. Si la PA systolique est >140 mmHg, elle doit être traitée avant l'introduction du Tramétinib. L'auto-mesure ambulatoire de la PA est nécessaire en cours de traitement. Traitement antihypertenseur standard (IEC, ARA II, diurétiques, bêta bloquants) dès que PA >150 mmHg ou augmentation de 20 mmHg. Arrêt du Tramétinib si HTA sévère non contrôlée.
Dyspnée Toux	Examen approfondi pour rechercher une éventuelle pneumopathie interstitielle diffuse. Si une affection pulmonaire interstitielle est diagnostiquée, le traitement doit être interrompu et un traitement adapté doit être initié.

Interactions médicamenteuses

Une attention particulière est recommandée lorsque le Tramétinib est administré en association avec de puissants inhibiteurs de la P-gp : vérapamil, ciclosporine, ritonavir, quinine, itaconazole.

Tisanes ou préparation de phytothérapie : Attention aux nouvelles plantes dont les interactions sont inconnues.

Conseils à donner aux patients

⚠ Les comprimés sont à avaler entiers (ni écrasés, ni mâchés) sans nourriture au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas. Une fois le traitement instauré, la prise devra se faire à heure fixe.

⚠ Se laver soigneusement les mains avant et après la manipulation des gélules.

⚠ MEKINIST® est un nouveau médicament. Les patients doivent rester vigilant en cas d'effets indésirables et en informer leur médecin ou leur pharmacien.

⚠ Ne pas jeter les emballages ni les comprimés à la poubelle. Les rapporter au pharmacien.

⚠ Si une prise a été oubliée
 → En cas d'oubli d'une prise de moins de 12 heures, prenez la dose.
 → En cas d'oubli d'une prise de plus de 12 heures, ne prenez pas la dose oubliée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, le lendemain.

⚠ Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du prescripteur.

⚠ A conserver à une température comprise entre $+2^{\circ}\text{C}$ et $+8^{\circ}\text{C}$, dans l'emballage d'origine. Après ouverture, le flacon peut être conservé 30 jours à une température ne dépassant pas 30°C . Ne pas laisser à la portée des enfants.

⚠ Éviter l'exposition prolongée au soleil

⚠ Contacter rapidement le médecin prescripteur en cas de :
 - Fièvre, toux dyspnée
 - palpitations.

En raison de son métabolisme, ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes (ex : millepertuis). Le patient doit préciser à son médecin, la liste de ces médicaments avec ou sans ordonnance.

Pour une information complète, se reporter au RCP

Cobimetinib

COTELLIC®

FICHE CONSEIL Professionnel

Présentation et caractéristiques

COTELLIC®, est un inhibiteur allostérique, sélectif et réversible qui bloque la voie des MAPK, en ciblant MEK1 et MEK2, conduisant à une inhibition de la phosphorylation de ERK1 et ERK2. Le cobimetinib bloque la prolifération cellulaire induite par la voie MAPK.

Présentation : comprimé pelliculés de 20 mg. Présenté par boîte de 63.

Caractéristiques :

- A conserver à température ambiante, dans l'emballage d'origine.
- Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.
- Médicament disponible en pharmacie de ville.

Indications

- Traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600, en association avec le Vemurafenib.

La présence de la mutation BRAF V600 doit être confirmée par un test validé avant d'initier le traitement.

Posologie et mode d'administration

<p><u>Posologie recommandée:</u></p> <p>60 mg / jour</p> <p>Pendant 21 jours consécutifs, suivi de 7 jours d'arrêt de traitement (cycle de 28 jours)</p>	<p>Par voie orale</p> <p>En une prise quotidienne</p> <p>Au cours ou en dehors d'un repas</p>
--	---

Grossesse, allaitement

Deux méthodes efficaces de contraception doivent être instaurées pendant toute la durée du traitement et être poursuivies pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement.

Cotellic® est déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement.

Principaux effets indésirables et suivi de traitement

Effets secondaires	Prévention et conduite à tenir
Anémie	Surveillance hématologique à réaliser avec hémogramme complet, au rythme préconisé par le spécialiste. Adaptation du traitement en fonction des résultats.
Affections gastro-intestinales : Diarrhées, Nausées, Vomissements	Diarrhées : Eviter le café, les boissons glacées, le lait, les céréales, le pain complet, les fruits et légumes crus et l'alcool. Boire au moins 2 litres par jour et privilégier les féculents, les carottes, bananes. Traitement anti-diarrhéique (lopéramide) dès les premiers signes. Une réhydratation peut être nécessaire. En cas de fièvre ou si ≥ 3 selles liquides par jour : arrêt du traitement et thérapeutique adaptée. Nausées, Vomissements : Boire entre les repas. Eviter les aliments frits, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers. Traitement éventuel.
Photosensibilité, Eruptions cutanées	Utiliser un savon doux et un agent hydratant. Eviter les expositions au soleil et utiliser une protection solaire (chapeau, écran total). Traitement possible par des médicaments topiques. Une diminution de la posologie peut être envisagée voir une interruption temporaire du traitement si besoin.
Troubles oculaires : Vision double, rétinopathie séreuse	La recherche ou aggravation de troubles visuels doit être effectuée à chaque visite. L'apparition ou l'aggravation de troubles visuels nécessite un examen ophtalmologique. Une rétinopathie séreuse peut induire une interruption de traitement, ou une adaptation des doses.
Toxicité hépatique	Réaliser un bilan hépatique à l'instauration du traitement puis mensuelle pendant le traitement (transaminases, phosphatases alcalines, bilirubinémie). Prévenir d'urgence le spécialiste en cas d'hépatite toxique qui pourra décider d'une réduction posologique, d'un arrêt du traitement temporaire ou définitif.

Toxicité cardiaque : Diminution de la FEVG	Contrôle de la FEVG avant le début du traitement, après le premier mois de traitement puis tous les 3 mois. En cas de diminution de la FEVG en dessous des valeurs limites acceptables : suspension, réduction posologique ou arrêt définitif du traitement
autres	Hypertension, Hémorragie, Pyrexie, frissons Tumeurs bénignes ou malignes. Pneumopathies inflammatoires Déshydratation, troubles de la phosphatémie, de la natrémie et de la glycémie.

Interactions médicamenteuses

Cobimetinib peut interagir avec les inhibiteurs ou inducteurs puissants du CYP3A4.

- Les **inducteurs du CYP3A4**: Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne, Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Névirapine, Griséofulvine, Millepertuis (*Hypericum perforatum*)
- Les **inhibiteurs du CYP3A4** : Amiodarone, Diltiazem, Vérapamil, Antifongiques azolés, Antiviraux inhibiteurs de protéases, Macrolides, Pamplemousse (jus et pulpe)

L'administration concomitante avec des **inhibiteurs de la P-gp** comme la ciclosporine et le vérapamil peuvent potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques du cobimetinib.

Attention aux tisanes ou préparation de phytothérapie.

Conseils à donner aux patients

 Les comprimés doivent être avalés entiers, au cours ou en dehors des repas, avec un verre d'eau, à **heure fixe**.

 Se laver soigneusement les mains avant et après la manipulation des comprimés.

 Le patient doit impérativement donner la liste des médicaments et plantes/tisanes qu'il prend.

 Ne pas jeter les emballages ni les comprimés à la poubelle. Les rapporter au pharmacien.

 Si oubli de prise de moins de 12 heures, prendre la dose. Si oubli de prise de plus de 12 heures, ne pas prendre la dose oubliée. La dose suivante sera prise à heure habituelle, le lendemain.

 **Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du prescripteur.**

 **Contactez rapidement le médecin prescripteur en cas de :**

- Troubles de la vision, vision déformée, déficience visuelle
- Troubles cardiaques : essoufflement, vertiges, étourdissements, accélération du rythme cardiaque
- saignements

Pour une information complète, se reporter au RCP.

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les 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.

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA
FACULTE DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE