



HAL
open science

Le mélanome cutané: stratégie thérapeutique et rôle du pharmacien d'officine

Estelle Maldonado

► **To cite this version:**

Estelle Maldonado. Le mélanome cutané: stratégie thérapeutique et rôle du pharmacien d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03101487

HAL Id: dumas-03101487

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03101487>

Submitted on 7 Jan 2021

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

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 18 Décembre 2020

PAR

Estelle MALDONADO

Née le 15 Mai 1996 à Monaco

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**LE MELANOME CUTANE : STRATEGIE THERAPEUTIQUE
ET
ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE**

JURY :

Président : Madame Marie-Anne ESTEVE (Maître de conférences)

Membres : Monsieur Florian CORREARD (Assistant Hospitalo-Universitaire)

Monsieur Éric GRANIER (Docteur en Pharmacie)

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

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

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

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

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

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

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

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
--	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO,
Pharmacien-Praticien hospitalier Mme

Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-
Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET,
Pharmacien titulaire

Mme Florence
LEANDRO, Pharmacien

adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE,
Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG,
Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Remerciements

Tout d'abord, merci aux membres du jury,

Merci Mr Correard pour votre implication sans failles dans la réalisation de ma thèse,

Merci Mme Esteve de me faire l'honneur de présider cette thèse,

Merci Mr Granier de me laisser la chance de débiter ma carrière dans votre pharmacie,

Une très grosse pensée et un énorme merci à Mr Augier de nous avoir donné des cours avec passion,

Merci à ma famille que j'aime,

Maman, merci d'être là au quotidien, de me soutenir dans toutes les étapes de ma vie, sans toi je n'en serais pas là,

Nonna, merci pour ta douceur, ta gentillesse et ton amour,

Je pense très fort aujourd'hui à mon petit chou qui me manque, merci d'avoir toujours cru en moi et de veiller sur nous,

Tata et tonton merci pour votre soutien et votre affection,

A mes amies, vous me rendez heureuse,

Tritti, ma sœur, tu pourras toujours compter sur moi, merci pour ta présence au quotidien,

Twinnou, ma jumelle de cœur, mon double, merci pour notre complicité et nos fous-rires,

Grosse dédicace à mes amies du lycée qui ont partagé la P1 avec moi, on a souffert mais ça valait le coup,

Axelle, bravo pour ta réussite, tu feras une super kiné, tu es une fille au top,

Marie, merci pour ta positivité, ton énergie et ta joie de vivre,

A mes copines de promo qui seront, je n'en doute pas de super pharmaciennes,

Meryl, merci pour toutes ces soirées et ces moments à tes côtés je ne les oublierai jamais,

Emeline, merci pour ces bons moments partagés,

Justine, merci pour ton soutien et nos instants passés ensemble.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	10
LISTE DES ABREVIATIONS	13
TABLE DES FIGURES	15
INTRODUCTION.....	16
PARTIE I : PHYSIOLOGIE DE LA PEAU	17
I. Les principales fonctions de la peau	17
A. Composition et rôles.....	18
1. L'épiderme.....	18
a) Les kératinocytes	18
b) Les cellules de Langherans	19
c) Les cellules de Merkel	20
d) Les mélanocytes.....	20
e) Mélanosomes et mélanogenèse.....	20
f) Les phototypes	23
2. Le derme	24
3. L'hypoderme	24
PARTIE II : LE MELANOME CUTANE.....	25
II. Le développement d'un mélanome cutané	25
A. Les différents types de mélanomes cutanés	25
1. Le mélanome superficiel extensif (SSM = Superficial Spreading Melanoma).....	25
2. Le mélanome nodulaire	26
3. Le mélanome de Dubreuilh	27
4. Le mélanome acrolentigineux	27
B. Diagnostic du mélanome cutané	28
C. Classification des mélanomes cutanés	29
D. Pronostic du mélanome	32
E. Les autres types de cancers cutanés	33
1. Le cas des kératoses actiniques	33
2. Le carcinome	34
a) Le carcinome basocellulaire	34
b) Le carcinome épidermoïde (=spinocellulaire)	35
F. Facteurs de risques et prédispositions au mélanome cutané	35
1. Facteurs de risques externes	35

2.	Facteurs de risques internes	36
G.	Soleil et UV	36
H.	Effets biologiques des UV sur la peau	38
1.	Effets du Soleil en faveur du développement d'un mélanome	38
a)	Le coup de soleil	38
b)	Effets sur le système immunitaire	39
c)	La photogéno-toxicité	39
I.	Epidémiologie du mélanome des années 1980 à nos jours	40
PARTIE III : THERAPEUTIQUE DU MELANOME CUTANE.....		43
III.	Stratégie thérapeutique.....	43
A.	Recommandations en fonction des stades	43
1.	Stades I et II.....	44
2.	Stade III	44
3.	Stade IV	45
4.	Cas d'une lésion non résécable.....	45
B.	La chirurgie	47
1.	L'exérèse élargie.....	47
2.	Analyse du ganglion sentinelle.....	47
3.	Le curage ganglionnaire	48
C.	La radiothérapie.....	48
1.	Principe	48
2.	Effets indésirables.....	48
D.	Les traitements médicamenteux	49
1.	La chimiothérapie	49
2.	L'immunothérapie	51
a)	L'immunothérapie spécifique : Les inhibiteurs des checkpoints.....	52
b)	L'immunothérapie non spécifique : Les cytokines	55
3.	Les thérapies ciblées	58
a)	Les inhibiteurs de BRAF	59
b)	Les inhibiteurs de MEK	65
PARTIE IV : LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE.....		69
IV.	Rôle du pharmacien d'officine.....	69
A.	Un rôle préventif : la photoprotection	69
1.	Les produits de protection solaires : PPS	69
a)	Les filtres chimiques	71
b)	Les filtres minéraux	72

2. Autres conseils de photoprotection.....	73
B. La prise en charge d'un patient atteint de mélanome.....	74
1. Guide pratique de l'entretien pharmaceutique d'un patient sous bithérapie Dabrafénib/Tramétinib.....	74
a) Faire connaissance avec le patient et présenter le traitement.....	75
b) Etablir la liste des traitements/Repérer les problèmes pharmacothérapeutiques/ Evaluer le comportement du patient en lien avec sa qualité de vie.....	76
c) Améliorer la gestion des effets indésirables	77
CONCLUSION	89
BIBLIOGRAPHIE	91
SERMENT DE GALIEN	97

LISTE DES ABREVIATIONS

- AC : Anticorps
- ADN : Acide Désoxyribonucléique
- AJCC : American Joint Committee on Cancer
- ALAT : Alanine Aminotransférase
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- Anti-H2 : Antihistaminiques H2
- AOD : Anticoagulant Oral Direct
- ASAT : Aspartate Aminotransférase
- AVK : Antivitamine K
- CDK4 : Cyclin Dependent Kinase 4
- CDKN2A : Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A
- CGRP : Calcitonin Gene-Related Peptide
- CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène
- CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events
- CTLA-4 : Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4
- CYP P : Cytochrome P
- DMP : Dossier Médical Partagé
- DOPA : Dihydroxyphénylalanine
- DP : Dossier Pharmaceutique
- ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group
- ECG : Electrocardiogramme
- EI : Effet Indésirable
- FGF-2 : Fibroblast Growth Factor-2
- FOXN-1 : Forkhead Box N1
- FPS : Facteur de Protection Solaire (=SPF=Sun Protection Factor)
- GGT : Gamma-Glutamyltranspeptidase
- GS : Ganglion Sentinelle
- HCL : Hospices civils de Lyon
- HPST : Hôpital-Patients-Santé-Territoires
- HTA : Hypertension Artérielle
- IL : Interleukine
- INCA : Institut National du Cancer
- INR : International Normalized Ratio
- INVS : Institut National de Veille Sanitaire

- IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons
- IR : Infrarouge
- IV : Intraveineux
- JDE : Jonction Dermo-Epidermique
- KGF : Keratinocyte Growth Factor
- LDH : Lactate Déshydrogénase
- LT : Lymphocyte T
- NCI : National Cancer Institute
- NK : Natural Killer
- OAT : Organic Anion Transporters
- OMEDIT : Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique
- PAL : Phosphatase Alcaline
- PAR-2 : Protease Activated Receptor 2
- PD1 : Programmed Death 1
- PDL1 (/2) : Programmed Death Ligand 1 (/2)
- PgP : Glycoprotéine P
- PPS : Programme Personnalisé de Soins
- PPS : Produit de Protection solaire
- RAF : Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
- RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
- RHD : Règles Hygiéno-Diététiques
- SC : Sous Cutané
- SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique
- SPF : Sun Protection factor (=FPS)
- SSM : Superficial Spreading Melanoma (= Mélanome superficiel extensif)
- TCR : T Cell Receptor
- TEP : Tomographie par Emission de Positons
- TNF : Tumor Necrosis Factor
- TRP1 et TRP2 : Tyrosinase Related Protein 1 et 2
- UGT1A1 : UDP-glucuronosyltransferase1A1
- UICC : Union Internationale Contre le Cancer
- UVA, B, C : Ultraviolet A, B, C

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Composition de la peau (1).....	18
Figure 2 : Composition de l'épiderme (1)	19
Figure 3 : Les quatre stades d'évolution des mélanosomes (5)	21
Figure 4 : Transport des mélanosomes aux kératinocytes (5).....	21
Figure 5 : Les étapes de la mélanogenèse (5).....	22
Figure 6 : Peau et annexes (9)	24
Figure 7 : Mélanome superficiel extensif (12)	26
Figure 8 : Mélanome nodulaire (13)	26
Figure 9 : Mélanome de Dubreuilh (15).....	27
Figure 10 : Mélanome acrolentigineux (12).....	28
Figure 11 : Les cinq niveaux de Clark (15).....	32
Figure 12 : Kératoses actiniques sur cuir chevelu dégarni (22)	33
Figure 13 : Carcinome basocellulaire (24).....	34
Figure 14 : Carcinome épidermoïde (25)	35
Figure 15 : Le spectre électromagnétique (28).....	36
Figure 16 : Pénétration des UVA et UVB dans la peau (29)	37
Figure 17 : Création de photoproduits suite à l'exposition UV (5)	39
Figure 18 : Cas et décès par âge en 2018 (INCa).....	41
Figure 19 : Taux d'incidence et de mortalité par âge en 2018 (INCa)	41
Figure 20 : Récapitulatif recommandations traitement mélanome cutané (33)	46
Figure 21 : Mécanisme d'action	52
Figure 22 : Conditions d'exposition solaire (74)	70
Figure 23 : Photoprotection en fonction du phototype et des conditions d'exposition (74).....	70
Figure 24 : Pénétration des filtres chimiques dans l'épiderme (75)	71
Figure 25 : Réfléchissement des UV par les filtres minéraux sur l'épiderme (75)	72

INTRODUCTION

La peau, qui constitue notre enveloppe corporelle est composée de différents types de cellules assurant des fonctions vitales au bon fonctionnement notre organisme. Lorsque ces cellules cutanées sont endommagées (facteurs physiques, chimiques, immunologiques...), elles peuvent entraîner un cancer en proliférant de façon excessive et anarchique. Ces cellules cancéreuses pourront par la suite migrer vers d'autres organes et créer des cancers secondaires : les métastases.

Il existe plusieurs catégories de cancers touchant les cellules de la peau. Nous nous intéresserons au travers de cette thèse au mélanome cutané qui est un cancer qui s'attaque aux mélanocytes. Bien que ce soit le moins fréquent des cancers cutanés, c'est le plus agressif dû à son fort pouvoir métastatique. Son incidence n'a cessé d'augmenter au cours des cinquante dernières années particulièrement à cause de l'excès d'exposition solaire et de l'augmentation de l'espérance de vie faisant de la prévention un enjeu majeur de santé publique.

La prévention repose principalement sur la protection contre le facteur de risque principal qu'est le Soleil et sur la surveillance des lésions par un dermatologue. En ces temps de bouleversements écologiques et de réchauffement climatique global, ce cancer est encore plus redoutable car l'amincissement de la couche d'ozone permet à de plus en plus de rayons UV d'arriver sur la peau et de créer des altérations au niveau de l'ADN.

Le pronostic du mélanome a été pendant longtemps très sombre puisque la survie des patients métastatiques ne dépassait souvent pas un an. Ces dix dernières années, il a connu une révolution thérapeutique grâce à l'essor de nouvelles thérapies que nous aborderons dans ce travail.

Nous verrons que le pharmacien d'officine en tant qu'acteur de santé de proximité a un rôle majeur à jouer dans la prévention et la prise en charge globale et personnalisée des patients notamment grâce aux entretiens pharmaceutiques qui permettent un suivi optimal des patients.

Cette thèse traitera dans un premier temps des spécificités de la peau puis du développement d'un mélanome cutané et la stratégie thérapeutique actuelle pour enfin évoquer la place du pharmacien de la prévention au traitement du mélanome.

PARTIE I : PHYSIOLOGIE DE LA PEAU

I. Les principales fonctions de la peau

La peau est l'organe le plus étendu du corps humain : chez l'adulte, elle mesure près de 2 m² de surface et pèse jusqu'à 4 kilos. Son épaisseur varie de 0,5 à 5 mm selon les zones de notre corps : elle est très fine au niveau des lèvres et autour des yeux et plus épaisse au niveau des paumes de mains et plantes de pieds. Elle constitue une véritable liaison avec le monde extérieur, une frontière contre les agressions. Une peau saine est vitale au bon fonctionnement de notre organisme. Elle est constituée de trois couches avec de la plus superficielle à la plus profonde :

- L'épiderme ;
- Le derme ;
- L'hypoderme.

Chacune de ces couches contient des cellules aux rôles primordiaux et spécifiques. Sont associées à cet organe des annexes (*Figure 1 : Composition de la peau (1)*) :

- Les glandes sudoripares ;
- Les follicules pilo-sébacés ;
- Les ongles.

Notre peau permet d'assurer de nombreuses fonctions :

- C'est une première barrière de protection face aux menaces extérieures : chocs physiques, soleil et ses ultraviolets (UV), micro-organismes...
- Elle est dotée de nombreuses cellules immunitaires qui lui permettent de se défendre et de s'adapter aux agressions ;
- Elle contribue à la thermorégulation corporelle ;
- Elle transmet les informations du milieu environnant : c'est un organe sensoriel qui détecte des informations extérieures (froid, chaleur, douleur ou pression) grâce à des récepteurs nerveux, très nombreux, en particulier au bout des doigts ;
- Elle permet au corps de fabriquer de la vitamine D quand elle est exposée au soleil ;
- Elle joue également un rôle psychosocial important : élément majeur de notre apparence physique, la peau est un vecteur de communication entre nous et les autres et reflète nos émotions et nos ressentis (peur, joie, fatigue...) (1,2).

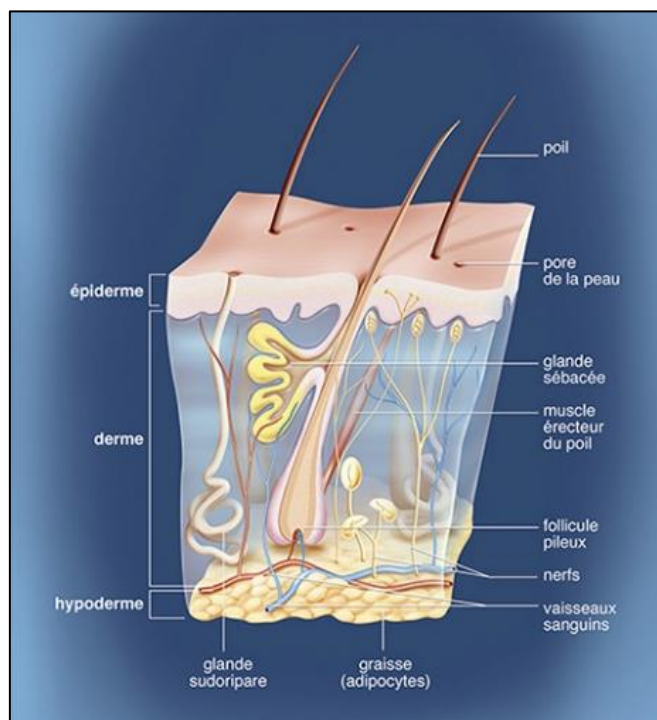


Figure 1 : Composition de la peau (1)

A. Composition et rôles

1. L'épiderme

L'épiderme est l'enveloppe la plus externe de la peau, en contact direct avec l'environnement. Il s'agit d'un épithélium pavimenteux pluristratifié kératinisé mais non vascularisé. Il devra compter sur le derme pour se nourrir (*Figure 1 : Composition de la peau (1)*). Il est entièrement renouvelé tous les 28 jours avec une migration progressive des kératinocytes vers la surface. L'épiderme comporte 4 types de cellules : les kératinocytes, les cellules de Langerhans, les cellules de Merkel et les mélanocytes (*Figure 2 : Composition de l'épiderme (1)*).

a) Les kératinocytes

Les kératinocytes sont les cellules les plus nombreuses (environ 80%) de l'épiderme, on les retrouve dans toute l'épaisseur de l'épiderme. Elles sont reliées les unes aux autres grâce à des desmosomes et à la matrice extra-cellulaire par des hémidesmosomes. Elles synthétisent une protéine, la kératine (protéine fibreuse insoluble dans l'eau), qui se dépose progressivement en surface grâce à la migration des kératinocytes vers la surface. Cette kératine a un rôle majeur dans l'intégrité des tissus épithéliaux notamment en protégeant contre les contraintes mécaniques. En fonction de l'avancée des kératinocytes, on distinguera quatre couches au niveau de l'épiderme : de l'intérieur vers l'extérieur (*Figure 2 : Composition de l'épiderme (1)*) :

- La couche **basale** : constituée d'une couche unique de kératinocytes cylindriques ou cubiques en division ;
- La couche **épineuse** : formée de 5 à 15 couches de kératinocytes volumineux et polygonaux ;
- La couche **granuleuse** : composée d'une à trois couches de kératinocytes aplatis et fusiformes disposés parallèlement à la surface cutanée. Ils contiennent des grains de kératohyaline (assemblage de protéines riches en histidine et de filaments de kératine) ;
- La couche **cornée** : comporte cinq à dix couches kératinocytaires anucléées et aplaties dénommées les cornéocytes qui desquament à la surface de la peau et doivent être continuellement remplacés (le taux de cellules perdues à la surface étant contrebalancé par le taux de cellules produites au niveau de la couche basale). C'est cette couche qui rend la peau imperméable (2).

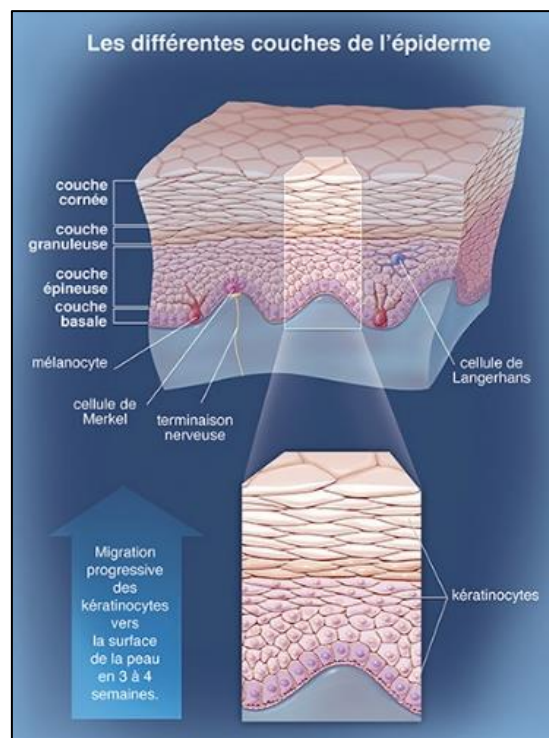


Figure 2 : Composition de l'épiderme (1)

b) Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans (environ 5% des cellules épidermiques) sont situées dans la couche épineuse de l'épiderme et font partie des cellules dendritiques qui participent à la défense de l'organisme vis-à-vis des agressions extérieures. Elles sont spécialisées dans l'activation du système immunitaire et permettent aux lymphocytes de détecter les corps étrangers afin de les éliminer (3).

c) Les cellules de Merkel

Les cellules de Merkel sont présentes dans la couche basale de l'épiderme, elles sont réparties de manière non homogène dans le corps et sont particulièrement présentes au niveau de la paume des mains, pulpe des doigts ou encore au niveau des lèvres et du dos des pieds. Elles ont aussi un rôle essentiel : grâce à leurs terminaisons nerveuses situées entre les kératinocytes et les cellules de Langherans, elles forment des mécanorécepteurs jouant un rôle dans la sensibilité de la peau au toucher. Elles sécrètent des neuromédiateurs et forment des synapses avec les neurones sensoriels (4).

d) Les mélanocytes

Les mélanocytes (environ 1% des cellules épidermiques) sont situés au niveau de la couche basale de l'épiderme et issus pour une majorité de la crête neurale. Ce sont des cellules dendritiques avec de longs prolongements cytoplasmiques qui s'allongent jusque dans la couche épineuse. Ils sont responsables de la mélanogenèse qui correspond à la production de la mélanine, un pigment qui donne sa couleur à la peau et permet la photoprotection. La pigmentation cutanée est en effet un élément majeur de défense contre les effets délétères des rayonnements UV du spectre solaire. Lorsque la peau est exposée à ces rayons, le nombre de mélanocytes augmente et la mélanine est plus abondante. Chaque mélanocyte est en relation avec environ 36 kératinocytes travaillant en symbiose : ensemble ils constituent une unité épidermique de mélanisation (2).

e) Mélanosomes et mélanogenèse

C'est grâce à un organite spécifique de la famille des lysosomes sécrétoires appelé le mélanosome que va s'effectuer la synthèse des pigments mélaniques. Pour cela, différentes enzymes sont indispensables : les enzymes tyrosinases, Tyrosinase Related Protein 1 (TRP-1) et 2 (TRP-2). Les mélanosomes subissent différents stades pour produire une mélanine mature (*Figure 3 : Les quatre stades d'évolution des mélanosomes (5)*) :

- Stade I = « Prémélanosomes » dépourvus de mélanine et avec une tyrosinase inactive ;
- Stade II = Matrice filamenteuse toujours dépourvue de mélanine et une tyrosinase toujours inactive ;
- Stade III = Début de la synthèse de mélanine après activation de la tyrosinase et début du transport le long des fibres d'actine et de tubuline vers l'extrémité des dendrites mélanocytaires ;

- Stade IV = Mélanosomes matures contenant une grande densité de mélanine. La tyrosinase n'est plus active.

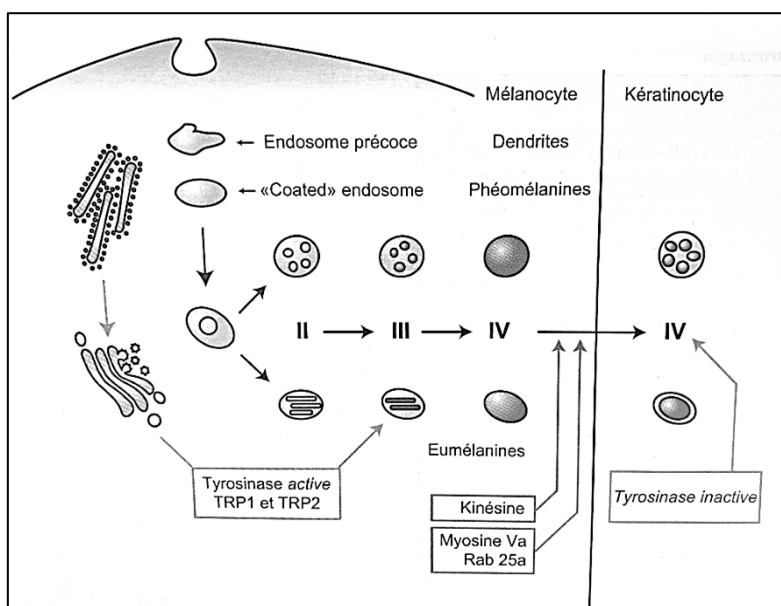


Figure 3 : Les quatre stades d'évolution des mélanosomes (5)

Les mélanosomes sont ensuite transportés jusqu'à l'extrémité des dendrites mélanocytaires où ils seront phagocytés et transférés aux kératinocytes adjacents. Ce processus de phagocytose est rendu possible par l'expression à la surface des kératinocytes de la protéine « Protease-Activated Receptor 2 » (PAR-2) et du récepteur au kératinocyte « Keratinocyte Growth Factor » (KGF). Par ailleurs, les kératinocytes prêts à ingérer les mélanosomes, vont sécréter un facteur soluble, le « Fibroblast Growth Factor 2 » (FGF-2) dont l'expression est sous la dépendance du facteur de transcription « Forkhead Box N-1 » (FOXN-1). FGF-2 constitue donc un signal adressé aux mélanocytes afin de les éduquer au transfert des mélanosomes. Les vacuoles une fois transférées subissent une dégradation, avec relargage cytoplasmique des mélanosomes, qui sont ensuite progressivement éliminés avec les kératinocytes lors de leur ascension vers la surface épidermique (6).

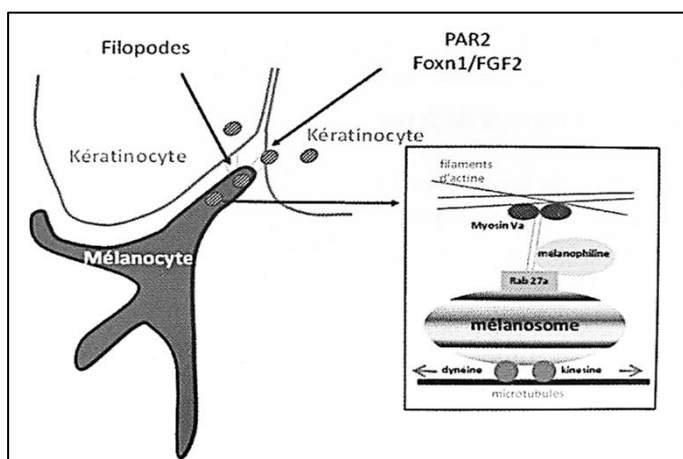


Figure 4 : Transport des mélanosomes aux kératinocytes (5)



FOCUS sur la mélanogenèse :

- 1 = La synthèse des mélanines commence par l'hydroxylation de la tyrosine en Dihydroxyphénylalanine (DOPA) sous l'action d'une tyrosinase ;
 - 2 = La DOPA est ensuite oxydée en DOPA-quinone sous l'action de cette même enzyme ;
- La suite de la synthèse se fait vers la voie des phéomélanines et/ou la voie des eumélanines.
La DOPA-quinone entre dans la voie des phéomélanines si elle rencontre une grande quantité de cystéine, sinon, elle s'oriente dans la voie des eumélanines.

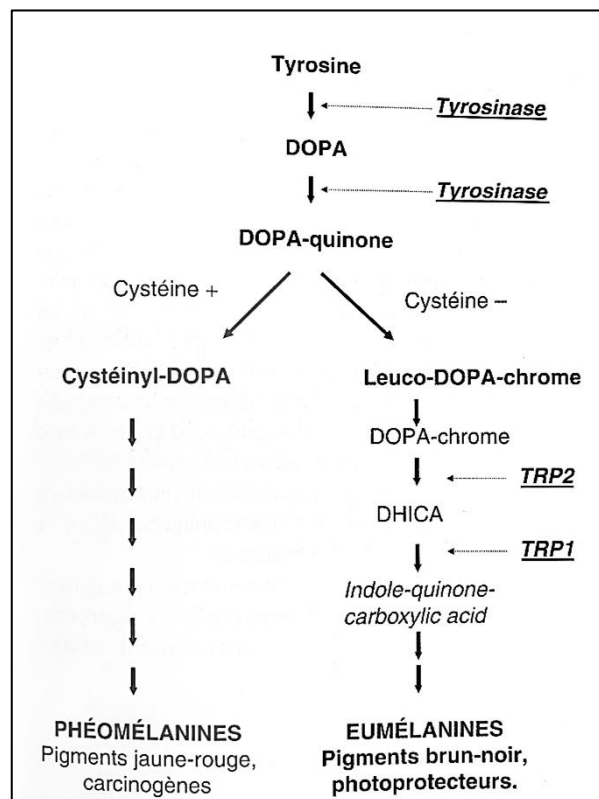


Figure 5 : Les étapes de la mélanogenèse (5)

Sont ainsi produites deux types de mélanine :

- Les eumélanines de couleur brune ou noire (haut pouvoir photoprotecteur)
- Les phéomélanines de couleur jaune-orangée (faible pouvoir photoprotecteur)

C'est la qualité, la quantité et la distribution de ces pigments mélaniques qui expliquent les différences de pigmentations observées chez les êtres humains et non pas le nombre de mélanocytes ou de mélanosomes qui sont les mêmes dans des conditions normales (en l'absence de problèmes génétiques...). En effet, pour un même nombre de mélanocytes, les peaux claires auront une majorité de phéomélanines produite tandis que les peaux noires auront majoritairement de l'eumélanine de produite (6).

f) Les phototypes

Ces différences de couleurs ont été classées en 1975 par Thomas B. Fitzpatrick un dermatologue, qui a caractérisé chaque type de peau en 6 phototypes en fonction de leur réactivité aux UV solaires à la suite d'une exposition :

Phototypes	Caractéristiques	Réactivité au soleil
I	Peau blanche/cheveux roux ou blonds/yeux verts ou bleus/tâches de rousseurs fréquentes	Brûle toujours Ne bronze jamais
II	Peau claire/cheveux roux, blonds ou châains/yeux clairs à bruns/tâches de rousseurs possibles	Brûle toujours Bronze difficilement
III	Peau intermédiaire /cheveux châains à bruns/yeux bruns	Brûle souvent légèrement Bronze moyennement
IV	Peau brun clair/cheveux bruns ou noirs/yeux bruns ou noirs	Brûle rarement Bronze facilement
V	Peau brune/cheveux noirs/yeux noirs	Ne brûle jamais Bronze très facilement
VI	Peau noire/cheveux noirs/yeux noirs Fortement pigmentée	Ne brûle jamais Bronze très facilement

Les mélanosomes des peaux claires sont de taille relativement réduite, organisés en amas, de maturation incomplète et moins pigmentés (classes I à III) alors que les mélanosomes des peaux plus foncées (classes IV à VI) sont plus larges, répartis de façon plus homogène dans les kératinocytes avec une meilleure maturation entraînant une charge en pigment mélanique plus importante et de ce fait une meilleure capacité à absorber les rayons lumineux et à protéger contre les agressions UV. Selon le phototype nous n'avons donc pas la même photoprotection et donc pas le même risque de dégradation cellulaire due aux UV et de dommages à court et long terme (6,7).

2. Le derme

Le derme est la couche intermédiaire entre l'épiderme et l'hypoderme. Il adhère à l'épiderme par la jonction dermo-épidermique (JDE) qui sert de support et qui contrôle les échanges moléculaires et cellulaires entre les deux étages. Il est constitué de deux principales couches :

- Le derme papillaire : tissu conjonctif lâche qui se situe sous la JDE, riche en vaisseaux sanguins, vaisseaux lymphatiques et terminaisons nerveuses. Il assure la nutrition de l'épiderme grâce aux papilles, petites protubérances parcourues par des capillaires ;
- Le derme réticulaire : tissu conjonctif épais, dense en fibroblastes qui produisent du collagène organisé en fibres orientées parallèlement à la surface cutanée et des fibres d'élastine qui s'interposent en réseaux de toiles entre les fibres de collagène. Ce faisceau de fibres est responsable de sa solidité et de son élasticité.

Le derme est également le siège des follicules pileux, des glandes sudoripares et sébacées. Tous ces constituants assurent l'hydratation et la nutrition de la peau et participent à la protection du corps contre les agressions (8).

3. L'hypoderme

L'hypoderme, couche la plus profonde et la plus épaisse, située sous le derme est constitué de cellules graisseuses : les adipocytes. On parle de « tissu adipeux blanc sous cutané ». Cette couche de graisse recouvre nos muscles, stocke l'énergie, joue un rôle d'amortisseur en cas de choc et assure l'isolation pour conserver la chaleur du corps. Il est plus épais selon les zones du corps et en fonction du sexe également : plutôt localisé au niveau de l'abdomen et des épaules chez l'homme tandis que chez la femme il se situera au niveau des hanches, des fesses et des cuisses (8).

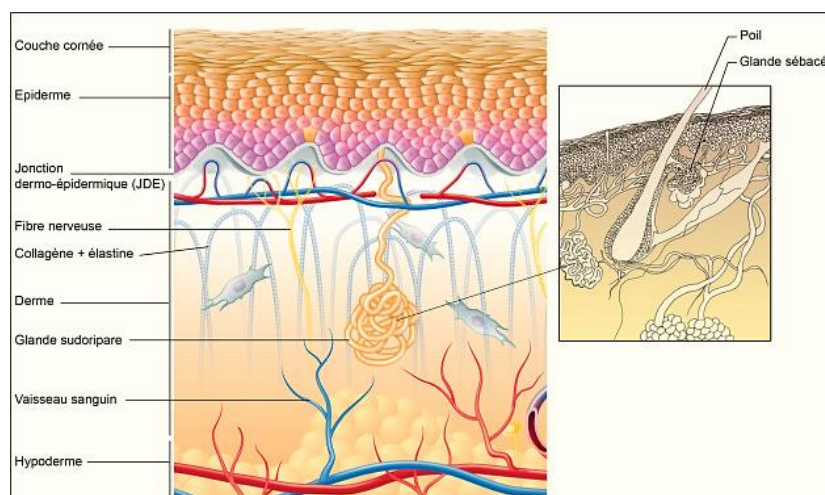


Figure 6 : Peau et annexes (9)

PARTIE II : LE MELANOME CUTANE

II. Le développement d'un mélanome cutané

Le mélanome cutané est un cancer touchant les mélanocytes qui se multiplient alors de façon anarchique et incontrôlée formant une lésion maligne au niveau de la peau. C'est le cancer cutané le moins fréquent mais celui dont l'augmentation est la plus importante et le plus agressif. Il est considéré comme une épidémie en forte augmentation notamment chez les sujets à carnation claire. Il se développe en majorité (80% des cas) sur une peau ne présentant aucune tâche ou lésion et dans 20 % des cas à partir d'un grain de beauté (naevus) préexistant. Les cellules cancéreuses se développent en général d'abord en amas regroupés et de manière limitée horizontalement dans l'épiderme puis éventuellement verticalement (sauf dans le cas du mélanome nodulaire où les phases horizontale et verticale sont synchrones). S'il n'est pas diagnostiqué à temps, les cellules risquent de s'infiltrer et d'atteindre des zones plus profondes (4).

A. Les différents types de mélanomes cutanés

1. Le mélanome superficiel extensif (SSM = Superficial Spreading Melanoma)

C'est le plus fréquent (60 à 70% des cas). Il apparaît sous forme d'une tâche pigmentaire polychrome hétérogène élargie (>5-6mm) aux bords irréguliers, asymétrique. Son développement est d'abord horizontal puis vertical :

- Phase horizontale : macule pigmentée et plate, souvent non palpable ;
- Phase verticale : apparition d'un nodule noirâtre et surface irrégulière, les métastases sont fréquentes.

Le critère le plus important est l'évolution, la modification de l'aspect de la tâche : toute lésion pigmentée qui s'étend, change de couleur, s'ulcère, saigne, devient prurigineuse doit être considérée comme suspecte et nécessiter une consultation chez un dermatologue. Il est majoritairement dû à des coups de soleil important notamment dans la petite enfance.

• Sites les plus fréquents :

- Chez les femmes, majoritairement sur les jambes ;
- Chez les hommes, le dos, le cou et la partie supérieure du tronc (9,10).



Figure 7 : Mélanome superficiel extensif (12)

2. Le mélanome nodulaire

Il représente 15 à 20 % des mélanomes cutanés. Il se présente sous la forme d'un nodule noir ou bleuté mais parfois achromique ou rougeâtre. Il peut s'ulcérer et saigne facilement au contact. C'est le seul mélanome de la peau dont l'extension est d'emblée verticale et celui dont la croissance est la plus rapide. Il y a un risque métastatique dès l'apparition de la lésion et donc un pronostic vital souvent sombre. Il est tout comme le SSM majoritairement dû à des expositions excessives intermittentes ayant engendré de nombreux coups de soleil pendant l'enfance.

- Sites les plus fréquents : Le haut du tronc mais aussi toutes les parties du corps même celles non exposées au soleil (10).

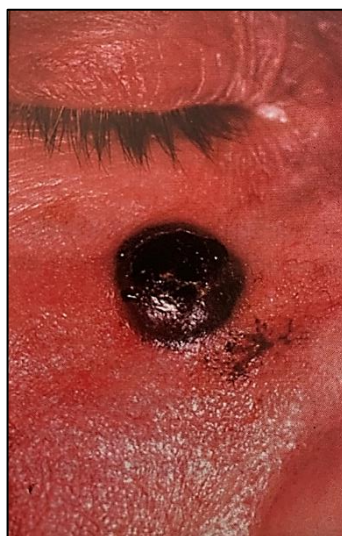


Figure 8 : Mélanome nodulaire (13)

3. Le mélanome de Dubreuilh

Il représente 5 à 10 % des cas. C'est celui dont le pronostic est le meilleur car il reste très longtemps *in situ*. Sous forme d'une macule, puis d'une nappe pigmentée très élargie, polychrome, hétérogène aux contours irréguliers avec des intervalles de peau saine. Son extension est très lente d'abord horizontale puis verticale. L'apparition d'un nodule ou d'un épaissement représente un envahissement dermique mais c'est un phénomène qui est très tardif. Il apparaît majoritairement chez des sujets âgés de plus de 60 ans dû à des expositions répétées aux UV.

• Sites les plus fréquents : Particulièrement sur les zones exposées au soleil (visage, cuir chevelu dégarni mais aussi le cou, le dos des mains et les jambes) (10,11).



Figure 9 : Mélanome de Dubreuilh (15)

4. Le mélanome acrolentigineux

Aussi appelé le mélanome des extrémités, il représente 5% des mélanomes des peaux blanches. Il est majoritaire chez les sujets noirs et asiatiques. Il apparaît en une ulcération chronique, achromique à bordure pigmentée.

La lésion est d'abord plane et foncée puis sous forme de nodules. Il est agressif car souvent tardif (se développe d'abord horizontalement pendant plusieurs mois voire plusieurs années puis verticalement) et les zones atteintes sont difficilement explorables.

Il n'est pas lié à une surexposition aux UV.

• Sites les plus fréquents : Les extrémités : paumes des mains, plantes des pieds ou sous les ongles (10).



Figure 10 : Mélanome acrolentigineux (12)

B. Diagnostic du mélanome cutané

Il est important de connaître sa peau et de l'inspecter régulièrement pour repérer l'apparition d'une nouvelle lésion suspecte et éventuellement l'évolution d'une tâche préexistante. Les patients pourront notamment prendre des photos des différentes parties de leur corps et les montrer au dermatologue pour qu'il puisse juger de l'évolution des lésions. Une consultation annuelle chez le dermatologue est vivement recommandée notamment chez les personnes ayant des antécédents familiaux de cancers cutanés ou de grains de beauté atypiques (12).

Durant l'examen, le praticien va procéder par étapes :

- Tout d'abord, il va réaliser un interrogatoire pour connaître les antécédents, personnels et familiaux, les facteurs de risque et les comorbidités.
- Vient ensuite l'examen clinique. Pour se faire, il va utiliser la règle ABCDE pour analyser les lésions (13) :

- Asymétrie : la plupart des mélanomes débutants sont asymétriques ;

- Bords : irréguliers, dentelés et imprécis ;

- Couleur : inhomogène ou alors très foncée ;

- Diamètre : en général un diamètre supérieur à 6 mm ;

- Évolution : naevus dont l'aspect change que ce soit en termes de couleur ou de taille.

Cependant, certaines formes cliniques ne répondent pas strictement aux critères de la règle ABCDE et rendent le diagnostic plus difficile. Le dermatologue devra utiliser une approche globale pour inspecter la peau des patients.

Chez un patient porteur de nombreux naevus atypiques, le signe du « vilain petit canard » doit attirer son attention : il s'agit d'une lésion atypique mais différente des autres lésions du patient.

- L'examen clinique doit être complété par :
 - L'inspection et la palpation de la totalité du revêtement cutané et des muqueuses accessibles, à la recherche d'une extension locorégionale, d'un deuxième mélanome, d'un nævus atypique, de nodules sous-cutanés ;
 - La palpation de toutes les aires ganglionnaires.

Le dermatologue peut s'aider d'un outil spécifique souvent nécessaire pour orienter le diagnostic et augmenter sa précision (14) : le dermatoscope qui est un petit appareil non invasif qui permet d'accéder aux couches plus profondes, et de les visualiser grâce à un très fort grossissement. Certains dermatoscopes diffusent une lumière polarisante permettant de visualiser certains éléments de la peau. Il peut être relié à un appareil photo numérique, qui permet la prise de clichés qui peuvent être stockés dans un ordinateur et être comparés à des clichés réalisés antérieurement ou ultérieurement afin de surveiller l'évolution des lésions ou des zones de peau examinées. Devant toute lésion suspecte, une exérèse complète de la lésion ou du nævus est effectuée afin de réaliser un examen anatomopathologique le plus souvent sous anesthésie locale directement au cabinet en moins d'une demi-heure. Cet examen anatomopathologique précise s'il s'agit bien d'un mélanome, son type histologique, son épaisseur (indice de Breslow), la présence d'une ulcération, et mesure l'indice mitotique (nombre de mitoses/mm²) pour les mélanomes fins. Dans la majorité des cas quand le diagnostic de mélanome est confirmé, une deuxième opération est réalisée afin d'être certain d'avoir bien retiré toutes les cellules cancéreuses : c'est ce que l'on appelle une exérèse élargie ou reprise d'exérèse.

C. Classification des mélanomes cutanés

Une fois le diagnostic de mélanome posé, il faut savoir le classer pour définir la stratégie thérapeutique à tenir. L'American Joint Committee on Cancer (AJCC) a établi une classification des mélanomes en stades pronostiques (I à IV) en fonction du système de classification international TNM :

- T = Tumeur primitive
- N = Adénopathies régionales
- M = Métastases à distance

Les stades I et II correspondent à des mélanomes sans adénopathies (N0), ni métastases (M0). Les sous-groupes A, B ou C correspondent à des différences d'épaisseur ou d'ulcération (indice de Breslow). Les stades III et IV correspondent à des mélanomes ayant métastasé (stade III = métastases locorégionales et stade IV = métastases à distance).

• La classification T prend en compte :

- l'épaisseur grâce à l'indice de Breslow : mesure en mm de l'épaisseur de la tumeur à l'aide d'un microscope.
- l'ulcération de la tumeur : destruction de l'épiderme et du derme visible au microscope et parfois à l'œil nu.

Mélanomes primitifs cutanés			
	pT (indice de Breslow) (épaisseur de la tumeur en mm)	Ulcération (présence)	Stade
T1	≤ 1		
T1a	< 0,8	non	IA
T1b	< 0,8	oui	IB
T2	0,8-1	non	
T2a	> 1-2	non	IB
T2b	> 1-2	oui	IIA
T3	> 2-4		
T3a	> 2-4	non	IIA
T3b	> 2-4	oui	IIB
T4	> 4		
T4a	> 4	non	IIB
T4b	> 4	oui	IIC

* Absence

• La classification N (=adénopathies)

s'intéresse au statut ganglionnaire :

Nombre de ganglions atteints, type (occulte, cliniquement ou radiologiquement décelable), les métastases : microsattellites (foyers tumoraux séparés de la tumeur initiale), satellites (métastases à moins de 2 cm du mélanome) et en transit (métastases situées entre le site du mélanome et le 1^{er} relais ganglionnaire).

Mélanomes avec métastases locorégionales cutanées ou ganglionnaires			
N	Nombre de ganglions atteints	Type	Métastases en transit, satellites ou microsattellites
N1a	1	occulte	non
N1b	1	cliniquement ou radiologiquement décelable	non
N1c	0	-	oui
N2a	2 ou 3	occultes	non
N2b	2 ou 3	dont 1 cliniquement ou radiologiquement décelable	non
N2c	N1a ou N1b	-	oui
N3a	≥ 4	occultes	non
N3b	≥ 4	dont 1 cliniquement ou radiologiquement décelable	non
N3c	≥ 2	occulte ou clinique	oui

Stade III	T1a	T1b	T2a	T2b	T3a	T3b	T4a	T4b
N1a	A	A	A	B	B	C	C	C
N1b	B	B	B	B	B	C	C	C
N1c	B	B	B	B	B	C	C	C
N2a	A	A	A	B	B	C	C	C
N2b	B	B	B	B	B	C	C	C
N2c	C	C	C	C	C	C	C	D
N3a	C	C	C	C	C	C	C	D
N3b	C	C	C	C	C	C	C	D
N3c	C	C	C	C	C	C	C	D

• La classification M (=métastases) tient compte de la localisation des métastases à distance ainsi que du taux sérique de Lactate Déshydrogénase (LDH) (15).

Mélanomes avec métastases à distance (stade IV)		
M	Métastases à distance (localisation)	Taux de LDH
M1a	métastase à distance dans le tissu cutané ou tissu mou ou ganglion non régional	(0) LDH normal (1) LDH élevé
M1b	métastase pulmonaire	(0) LDH normal (1) LDH élevé
M1c	métastases à distance en dehors du système nerveux central	(0) LDH normal (1) LDH élevé
M1d	métastase au sein du système nerveux central	(0) LDH normal (1) LDH élevé

Résumé classification pTNM de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et de
l'AJCC18 (16)

<u>Stades</u>	<u>Critères</u>
0	Tumeur « in situ »
IA	Tumeur inférieure ou égale à 1 mm d'épaisseur, sans ulcération et mitoses < 1/mm ² (pT1a), N0, M0
IB	Tumeur inférieure ou égale à 1 mm d'épaisseur, avec ulcération et/ou mitoses ≥ 1/mm ² (pT1b), N0, M0 Tumeur supérieure à 1 mm et inférieure ou égale à 2 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT2a), N0, M0
IIA	Tumeur supérieure à 1 mm et inférieure ou égale à 2 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT2b), N0, M0 Tumeur supérieure à 2 mm et inférieure ou égale à 4 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT3a), N0, M0
IIB	Tumeur supérieure à 2 mm et inférieure ou égale à 4 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT3b), N0, M0 Tumeur supérieure 4 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT4a), N0, M0
IIC	Tumeur supérieure 4 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT4b), N0, M0
IIIA	Tumeur sans ulcération (pT1a-4a), métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1a, 2a), M0
IIIB	Tumeur sans ulcération (pT1a-4a), métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1b, 2b, 2c), M0 Tumeur avec ulcération (pT1b-4b), métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1a, 2a, 2c), M0
IIIC	Tumeur avec ulcération (pT1b-4b), métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1b, 2b), M0 Tumeurs avec ou sans ulcération (tous pT), métastases dans 4 ganglions lymphatiques régionaux ou plus ou métastases en transit avec métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s) (N3), M0
IV	Métastases à distance (tous pT, tous N, M1)

D. Pronostic du mélanome

Le mélanome cutané est un cancer de bon pronostic s'il est diagnostiqué relativement tôt : la détection et la prise en charge des mélanomes doivent être très précoces car le pronostic dépend de l'extension de la maladie au moment du diagnostic. Cependant, pour certains types de mélanomes comme le nodulaire, le pronostic peut être très sombre même s'il est diagnostiqué rapidement car il se développe très vite.

Les facteurs pronostiques du mélanome sont :

- Le type histologique :

Bon pronostic	Mauvais pronostic
- Dubreuilh - SSM (diagnostiqué précocement)	- Nodulaire - Acrolentigineux - (SSM diagnostiqué tardivement)

- L'index mitotique : nombre de mitoses par mm^2 ;
- L'indice de Breslow (marqueur pronostique le plus puissant) qui caractérise l'envahissement cellulaire. Il y a une corrélation quasi linéaire entre épaisseur et mortalité : plus le mélanome est épais (indice de Breslow élevé) au moment de l'exérèse, moins le pronostic est favorable : une épaisseur inférieure à 0,8 mm est de bon pronostic, à l'inverse des tumeurs dont l'épaisseur dépasse 2 mm.
- L'ulcération : destruction par endroits de l'épiderme (peut minorer l'indice de Breslow et donc sous-estimer la gravité du mélanome) ;
- Profondeur d'invasion selon Clark en 5 niveaux selon l'invasion du derme et de l'hypoderme :

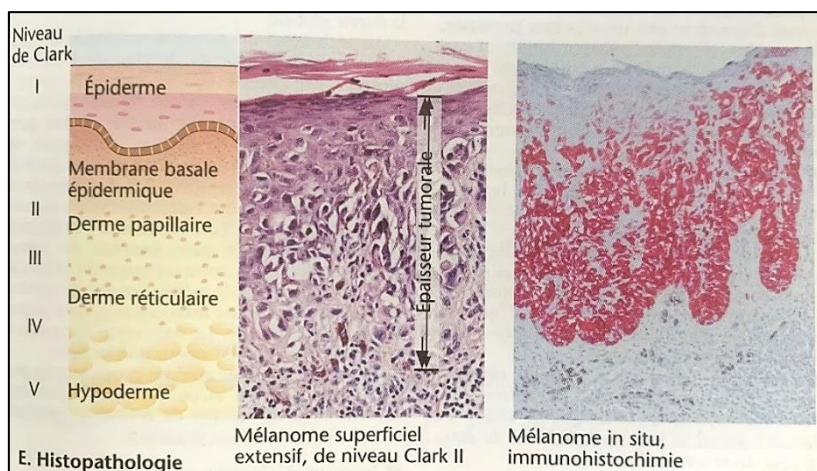


Figure 11 : Les cinq niveaux de Clark (15)

- Présence d'une invasion vasculaire, lymphatique ou d'embolies ;
- Présence de phénomènes de régression qui ont tendance à minorer le Breslow ;
- Les localisations centrales « tronc-tête-cou » ont un moins bon pronostic qu'une localisation aux « extrémités » ;
- Le sexe masculin : les hommes présenteraient un moins bon pronostic que les femmes. Cela pourrait être dû au fait que les femmes sont plus souvent atteintes d'un mélanome aux extrémités, tandis que les hommes sont plus souvent atteints d'un mélanome au tronc, à la tête ou au cou ;
- L'âge avancé : en général, plus les personnes sont âgées, plus le pronostic est sombre ;
- Le statut du ganglion sentinelle (GS) constitue également un facteur pronostique indépendant ;
- Les mutations tumorales : patients NRAS/BRAF/c-kit positifs (17,18).

E. Les autres types de cancers cutanés

1. Le cas des kératoses actiniques

Ce sont des lésions précancéreuses qui peuvent évoluer en carcinome épidermoïde. Elles sont favorisées par un phototype clair et dont la peau a été chroniquement soumise au soleil et donc plus fréquente chez les sujets âgés.

Cliniquement il s'agit de lésions brun/rouge croûteuses, plus ou moins épaisses qui mesurent de quelques millimètres à quelques centimètres de diamètre, uniques ou multiples. Parfois ces lésions régressent spontanément, parfois elles évoluent vers un carcinome épidermoïde même si le taux de transformation en carcinomes invasifs est très faible. On ne peut pas savoir à l'avance si ces kératoses se transformeront en cancers, c'est pourquoi il est important de les traiter (19).



Figure 12 : Kératoses actiniques sur cuir chevelu dégarni (22)

2. Le carcinome

C'est le cancer cutané le plus fréquent (environ 90 %) mais également le troisième tous cancers confondus avec près de 70 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année en France. Ces tumeurs sont développées aux dépens des kératinocytes de l'épiderme. On en distingue deux types : le carcinome épidermoïde et le carcinome basocellulaire qui diffèrent par leur comportement et leur pronostic. Le facteur de risque majeur est l'exposition solaire. Il existe également des carcinomes des annexes (glandes sébacées, sudorales ou poils) qui sont beaucoup plus rares (20).

a) Le carcinome basocellulaire

Le plus répandu mais aussi le plus bénin car il ne métastase pas. Il se développe à partir des cellules de la couche basale de l'épiderme et est dû à des expositions fréquentes et répétées au soleil et a des coups de soleil importants lors de l'enfance. Diagnostiqué vers 50 ans, il se manifeste par une lésion caractéristique de la peau sous forme de perle de quelques millimètres. Ferme, indolore et translucide, il est généralement parcouru de petits vaisseaux qui lui donnent sa coloration rouge. Parmi les carcinomes basocellulaires, on distingue les carcinomes basocellulaires superficiels, de bon pronostic, et les carcinomes basocellulaires nodulaires, de risque intermédiaire. En l'absence de prise en charge, ils peuvent se développer en profondeur, on parle alors de carcinomes basocellulaires infiltrants, ils nécessitent alors une exérèse chirurgicale (21).



Figure 13 : Carcinome basocellulaire (24)

b) Le carcinome épidermoïde (=spinocellulaire)

Le second cancer cutané le plus répandu. Il se développe à partir de la couche épineuse de l'épiderme. Il a l'aspect d'une croûte. Il peut atteindre toutes les parties du corps, y compris la muqueuse buccale et génitale, mais ils sont plus fréquents sur les zones exposées au soleil, comme le visage, les oreilles, la lèvre inférieure, le cuir chevelu chauve, le cou, le dos des mains, les bras et les jambes. Souvent, ces zones de peau révèlent des signes de dommages du soleil, comme la présence de rides, de taches brunes ou d'une perte d'élasticité. Ils sont deux fois plus fréquents chez les hommes que chez les femmes et surtout chez les sujets âgés à partir de 65 ans. Ils ont un pronostic moins assuré que les basocellulaires car ils peuvent métastaser. Ils nécessitent alors une large exérèse voire une radiothérapie complémentaire (20).



Figure 14 : Carcinome épidermoïde (25)

F. Facteurs de risques et prédispositions au mélanome cutané

Nous ne sommes pas égaux face au développement d'un mélanome cutané. En effet, plusieurs facteurs de risques et prédispositions sont importants à prendre en compte et augmentent l'incidence. Par ailleurs, comme pour les autres cancers, il est possible de développer un mélanome de la peau sans avoir forcément de facteurs de risques (22).

1. Facteurs de risques externes

Ces facteurs sont liés à l'environnement et aux modes de vie :

- L'exposition fréquente et prolongée au soleil (facteur de risque le plus important) ;
- Pratique fréquente de séances de bronzage dans les cabines d'UV artificiels ;
- Coups de soleil importants et répétés pendant l'enfance et l'adolescence (notamment avant 15 ans) ;
- Travail en plein air ou activités fréquentes à l'extérieur (sport, jardinage...) (23).

2. Facteurs de risques internes

Ces facteurs sont constitutifs des individus :

- Nombreux grains de beauté (plus de 50) ;
- Nombre important de grains de beauté atypiques ;
- Grains de beauté congénitaux de grande taille ;
- Taches de rousseur (éphélides) ;
- Phototypes clairs (I et II) : sensibilité accrue au soleil ;
- Immunodépression ;
- Antécédents personnels ou familiaux de mélanome : recherche de mutations sur deux gènes de prédisposition au mélanome = CDKN2A (Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A) aussi appelée p16 et CDK4 (Cyclin Dependent kinase 4) ;
- Certaines maladies génétiques rares (Albinisme, Xeroderma pigmentosum, naevomatose basocellulaire ou syndrome de Gorlin) (23).

G. Soleil et UV

Comme décrit précédemment, la plupart des cancers et en particulier le mélanome sont majoritairement dus à l'exposition au Soleil.

Le Soleil est un astre qui émet un spectre d'ondes électromagnétiques de puissances différentes : les longueurs d'ondes les plus courtes (rayons gamma, rayons X) sont arrêtées par l'atmosphère sans quoi aucune vie sur Terre ne serait possible car ce sont les plus agressives : elles peuvent ioniser les atomes de la matière qu'elles traversent. Il émet aussi des ondes-radio, micro-ondes, infrarouges (IR), de la lumière visible et des ultraviolets (UV).

La région du spectre électromagnétique couverte par le rayonnement UV est divisée en trois bandes :

- Les UVA (315-400 nm)
- Les UVB (280-315 nm)
- Les UVC (100-280 nm)

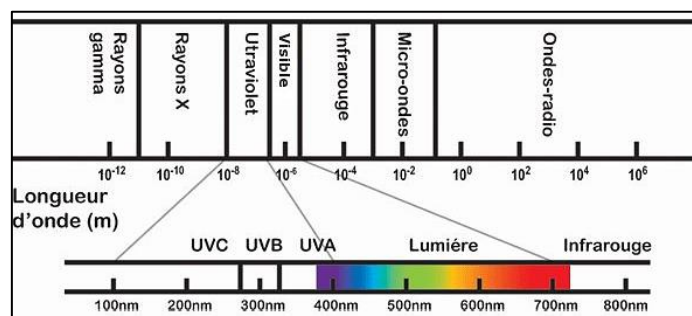


Figure 15 : Le spectre électromagnétique (28)

En traversant l'atmosphère, 100% des UVC et près de 90 % des UVB sont absorbés par l'ozone, la vapeur d'eau, l'oxygène et le dioxyde de carbone. Les UVA sont moins absorbés par l'atmosphère : le rayonnement UV atteignant la surface de la Terre est donc en grande partie composé d'UVA et d'une petite fraction d'UVB. Lors d'une exposition au soleil, les UVA, peu énergétiques mais abondants, pénètrent pour 40 % d'entre eux profondément dans le derme et sont surtout responsables du vieillissement cutané. Les UVB, plus puissants, sont principalement absorbés en surface de la peau, 10 % seulement d'entre eux atteignant le derme : ils sont à l'origine du coup de soleil (24).

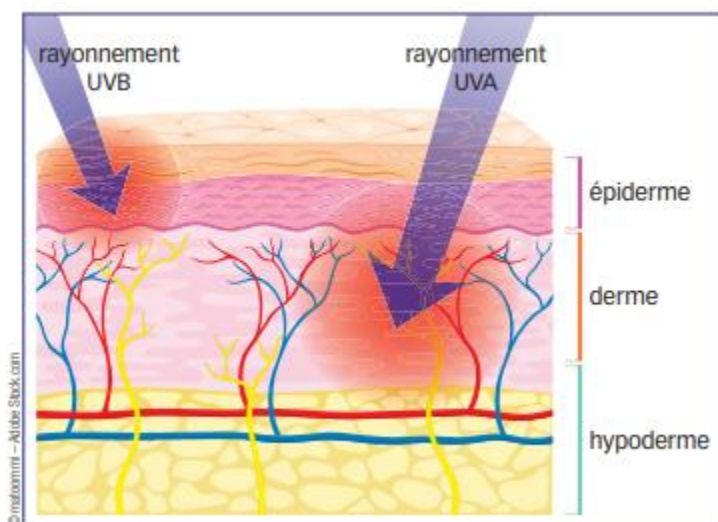


Figure 16 : Pénétration des UVA et UVB dans la peau (29)

L'intensité du rayonnement UV dépend de plusieurs facteurs environnementaux :

- La hauteur du soleil : plus le soleil est haut dans le ciel, plus le rayonnement UV est important. Son niveau maximal est atteint lorsque le soleil est à son zénith, soit au milieu de la journée pendant les mois d'été ;
- La latitude : plus on se rapproche de l'équateur, plus le rayonnement UV est intense ;
- La nébulosité : le rayonnement UV atteint son intensité maximale lorsque le ciel est limpide, mais même avec une couverture nuageuse, son intensité peut être élevée du fait de sa dispersion par les molécules d'eau et fines particules en suspension dans l'atmosphère ;
- L'altitude : à haute altitude, la couche d'atmosphère plus fine filtre moins les UV. L'intensité de ces derniers augmente de 10 à 12 % tous les 1000 mètres d'altitude ;

- L'ozone : cette couche absorbe une grande partie du rayonnement UV. La concentration de l'ozone varie au cours de l'année et même au cours de la journée. La destruction progressive de la couche d'ozone va probablement aggraver les effets de l'exposition aux UV sur la santé. Au fur et à mesure que cette couche d'ozone s'amincit, le filtre protecteur que constitue l'atmosphère perd progressivement de son efficacité. En conséquence, l'homme et l'environnement sont exposés à une plus forte intensité de rayonnement UV, et surtout d'UVB qui ont les répercussions les plus importantes sur la santé de l'homme mais aussi sur les animaux, les organismes marins et les végétaux ;
- La réverbération au sol : le rayonnement UV est plus ou moins réfléchi ou dispersé en fonction de la surface sur laquelle il arrive (la neige peut réfléchir jusqu'à 80 % du rayonnement UV, une plage de sable sec environ 15 % et l'écume des vagues environ 25 %) (24).

H. Effets biologiques des UV sur la peau

Les rayonnements UV émis par le Soleil vont induire différents phénomènes dont certains effets seront positifs et n'auront pas d'influence sur l'incidence future d'un mélanome : il s'agit notamment d'un pouvoir antirachitique (en favorisant la production de vitamine D), d'un effet « bonne mine » grâce à la pigmentation immédiate et un effet antidépressif. En revanche, de nombreux phénomènes pourront quant à eux augmenter le risque de cancer cutané.

1. Effets du Soleil en faveur du développement d'un mélanome

a) Le coup de soleil

Aussi appelé érythème actinique : c'est un effet précoce lors de l'exposition, la peau est brûlée, rouge et chaude associée ou non à des bulles cutanées. Il est proportionnel à l'intensité et la durée de l'exposition et inversement proportionnel à la photoprotection. Il apparaît quelques heures après l'exposition aux UV et culmine entre la 24 et 36^{ème} heure pour disparaître au 3^{ème} jour, remplacé par une pigmentation nette. Possibilité de fièvre, céphalées et vomissements selon l'importance des surfaces endommagées et de la dose reçue. Il s'agit d'une réaction inflammatoire aigüe à la suite d'une libération de prostaglandines et majoritairement causé par les UVB (80%) et une partie d'UVA (20%). Comme décrit précédemment, il est prouvé que de nombreux coups de soleil pendant l'enfance notamment avant l'âge de 15 ans augmentent considérablement le risque de développer certains mélanomes notamment le mélanome superficiel extensif ou encore le mélanome nodulaire (5).

b) Les effets sur le système immunitaire

En plus d'initier certains cancers cutanés, les UV entraîneraient des altérations au niveau du système immunitaire censé normalement agir contre les agressions pour protéger l'organisme. En effet, les cellules de Langerhans subissent des altérations et migrent au niveau des ganglions périphériques où elles ne sont plus capables d'induire la stimulation des clones lymphocytaires Th1. De plus, ces cellules de Langerhans ainsi que les kératinocytes vont sécréter de multiples médiateurs aux propriétés immunosuppressives, notamment l'interleukine 10 (IL 10) et le Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α). Enfin, les UV entraînent une activation du complément kératinocytaire et la production de neuropeptides (monoxyde d'azote et « calcitonine gene-related peptide » = CGRP) qui possèdent eux aussi une activité immunosuppressive. C'est ce qui explique aussi que les personnes immunodéprimées soient plus à risque de développer un mélanome (8).

c) La photogéno-toxicité

C'est un effet à long terme, lors d'une exposition au Soleil, les UVA et UVB entraînent des modifications au niveau de l'Acide Désoxyribonucléique (ADN) : par exemple, un dimère de thymine peut se créer entre deux thymines consécutives. Ce dimère de thymine a alors une conséquence dans la synthèse d'une nouvelle molécule d'ADN, au moment de la réplication. L'ADN polymérase censée associer chaque nucléotide avec son nucléotide complémentaire a deux possibilités : soit elle n'arrive pas à répliquer et la cellule meurt (c'est l'apoptose), soit elle commet une erreur lorsqu'elle passe sur le dimère de thymine et, dans ce cas, la molécule d'ADN nouvellement synthétisée est mutée. Plus l'exposition aux UV sera longue et d'intensité élevée, plus l'ADN polymérase formera de dimères de thymine, et donc plus il y aura de mutations (8).

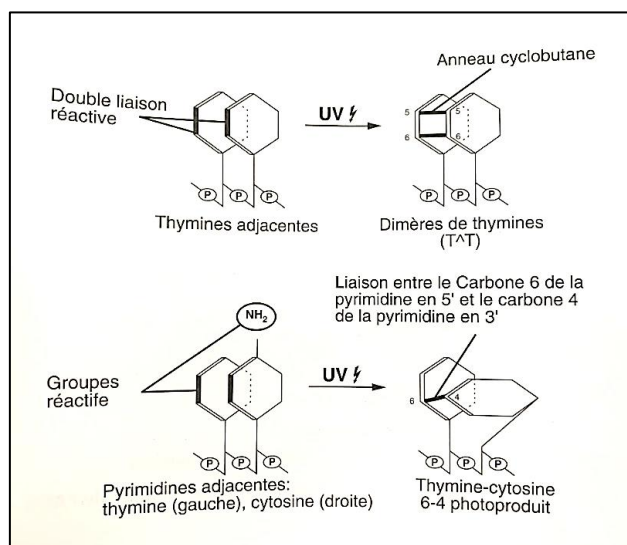


Figure 17 : Création de photoproduits suite à l'exposition UV (5)

I. Epidémiologie du mélanome des années 1980 à nos jours

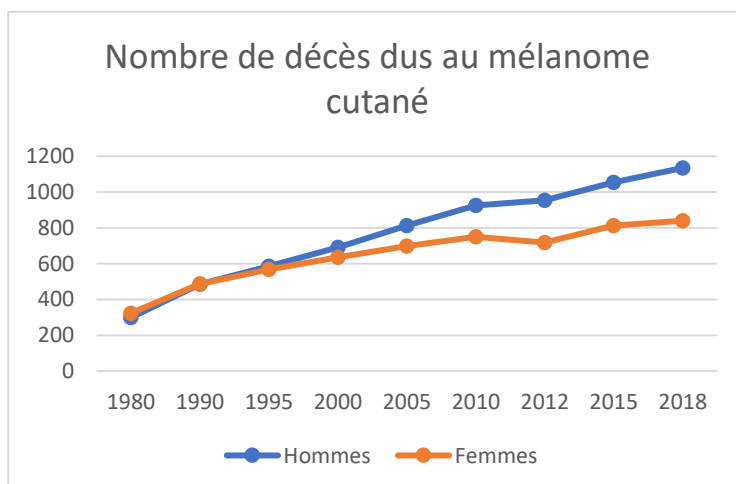
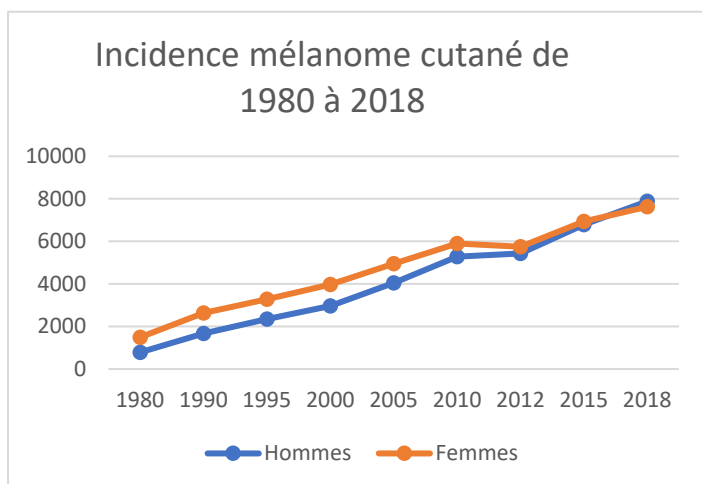
Avec environ 15 513 nouveaux cas estimés en 2018 (7886 chez les hommes et 7627 chez les femmes) et 1975 décès (1135 hommes et 840 femmes), le mélanome cutané représente environ 4% de l'ensemble des cancers incidents et 1,1% des décès par cancer tous sexes confondus. Il se situe au 9^{ème} rang des cancers chez l'homme et au 6^{ème} rang chez la femme. Près de la moitié des cas est diagnostiquée après 65 ans.

Ci-après des tableaux et graphiques représentent l'incidence et la mortalité selon l'année et le sexe. Il s'agit là d'estimations de l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS) élaborées à partir de données recueillies grâce à des registres nationaux généraux et spécialisés de cancer : des Hospices civils de Lyon (HCL) et de l'Institut national du cancer (INCa) eux-mêmes regroupés au sein du réseau Francim (25,26).

Nombre de nouveaux cas et décès en France de 1980 à 2018

L'incidence annuelle est exprimée en nombre de cas par pour 100 000 habitants.

		1980	1990	1995	2000	2005	2010	2012	2015	2018
Incidence	Hommes	786	1676	2349	2973	4049	5276	5429	6790	7886
	Femmes	1493	2642	3288	3981	4950	5903	5747	6945	7627
Mortalité	Hommes	299	486	586	691	813	925	954	1055	1135
	Femmes	323	488	568	635	698	750	718	812	840



L'incidence augmente d'années en années particulièrement chez les hommes qui étaient moins atteints que les femmes. Cela peut s'expliquer par une prise de conscience majoritaire chez les femmes qui avaient tendance à plus s'exposer au soleil que les hommes, le bronzage entrant dans les critères de beauté notamment occidentaux. On peut supposer que les hommes même s'ils s'exposent moins, ont tendance à moins se protéger. La mortalité augmente aussi mais l'on observe quand même un ralentissement depuis 2005.

TABLEAU 2 Nombre de cas et décès par classe d'âge en France en 2018 - Mélanome de la peau																		
Âge (années)	[0;14]	[15;19]	[20;24]	[25;29]	[30;34]	[35;39]	[40;44]	[45;49]	[50;54]	[55;59]	[60;64]	[65;69]	[70;74]	[75;79]	[80;84]	[85;89]	[90;94]	[95;+]
INCIDENCE																		
Homme	4	13	37	83	157	276	395	510	569	641	824	1 189	1 136	790	626	417	177	42
Femme	10	26	74	176	318	468	565	667	674	657	706	844	741	539	492	390	210	70
MORTALITÉ																		
Homme	0	1	3	7	13	22	32	44	57	75	100	138	142	134	153	135	64	15
Femme	0	1	2	5	11	20	29	38	44	50	61	84	85	78	101	118	83	30

Figure 18 : Cas et décès par âge en 2018 (INCa)

TABLEAU 3 Taux d'incidence et de mortalité par classe d'âge en France en 2018 - Mélanome de la peau																		
Âge (années)	[0;14]	[15;19]	[20;24]	[25;29]	[30;34]	[35;39]	[40;44]	[45;49]	[50;54]	[55;59]	[60;64]	[65;69]	[70;74]	[75;79]	[80;84]	[85;89]	[90;94]	[95;+]
INCIDENCE																		
Homme	0,1	0,6	2,0	4,4	8,2	13,7	19,5	23,3	26,5	31,6	43,6	65,1	82,1	85,0	85,1	91,4	100,7	109,1
Femme	0,2	1,3	4,1	9,2	15,8	22,4	27,5	30,0	30,4	30,6	34,1	41,4	46,4	46,2	45,0	45,8	47,3	49,1
MORTALITÉ																		
Homme	0,0	0,0	0,2	0,4	0,7	1,1	1,6	2,0	2,7	3,7	5,3	7,6	10,3	14,4	20,8	29,6	36,4	39,0
Femme	0,0	0,1	0,1	0,3	0,5	1,0	1,4	1,7	2,0	2,3	2,9	4,1	5,3	6,7	9,2	13,9	18,7	21,1

Figure 19 : Taux d'incidence et de mortalité par âge en 2018 (INCa)

Cette augmentation de l'incidence concerne toutes les classes d'âges mais elle est plus importante chez les sujets âgés.

Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année (25,26)

		1980	1990	1995	2000	2005	2010	2012	2015	2018
Incidence	Hommes	2.5	4.8	6.2	7.3	9.1	10.9	10.8	12.8	14.2
	Femmes	4.0	6.7	7.9	9.0	10.4	11.7	11.0	13.2	14.2
Mortalité	Hommes	0.9	1.3	1.5	1.6	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7
	Femmes	0.8	1.0	1.1	1.1	1.1	1.1	1.0	1.1	1.0

Variation annuelle moyenne (%) (25,26)

		De 1980 à 2018	De 1980 à 1990	De 1990 à 2005	De 2005 à 2018
Incidence	Hommes	+ 4.68	+6.74	+4.36	+3.48
	Femmes	+ 3.39	+5.29	+2.97	+2.42
Mortalité	Hommes	+ 1.69	+3.74	+1.8	0
	Femmes	+ 0.6	+2.26	+0.6	-0.7

D'après ces taux, on peut voir que l'incidence du mélanome ne cesse d'augmenter depuis 1980 malgré un léger ralentissement depuis les années 90. La mortalité ralentit chez les hommes et surtout chez les femmes dont le taux annuel moyen a diminué de 0.7% depuis 2005. On peut expliquer ces ralentissements par l'amélioration du dépistage et une meilleure connaissance de l'existence et de la dangerosité des cancers de la peau. En effet, il semble que l'on détecte de plus en plus des tumeurs de faible épaisseur, donc prises à un stade de développement précoce et donc de meilleur pronostic, tandis que l'incidence des mélanomes épais augmente moins ce qui montre un rôle de la prévention. Les campagnes de prévention menées chaque année depuis 1996 ont vraiment engendré une prise de conscience par la population générale qui doit continuer et se renforcer : les consultations chez les dermatologues pour détecter des éventuels cas doivent être plus régulières et systématiques dès qu'il y a un doute concernant une lésion. De même, les innovations thérapeutiques des dix dernières années (émergence de l'immunothérapie et des thérapies ciblées) ont eu un rôle majeur dans le ralentissement de la mortalité (16,17).

PARTIE III : THERAPEUTIQUE DU MELANOME CUTANE

III. Stratégie thérapeutique

Comme pour les autres types de cancers, la stratégie thérapeutique d'un mélanome est décidée au cours d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) composée d'au moins trois médecins de spécialités différentes : chirurgien, dermatologue, oncologue, anatomopathologiste etc.

Les choix de traitements sont fonction entre autres :

- Du stade du mélanome (I, II, III ou IV) ;
- Du type histologique (SSM, Dubreuilh, acrolentigineux ou nodulaire) ;
- De la biologie moléculaire (mutation du gène BRAF V600 par exemple) ;
- De la localisation du mélanome ;
- De l'état général du patient.

Ce projet de soins doit s'appuyer sur les recommandations de bonne pratique et doit être accepté par le patient. L'ensemble des décisions est consigné dans le programme personnalisé de soins (PPS) remis au patient qui comprend deux volets :

- Un volet sur les informations générales (informations administratives, contacts utiles...) ;
- Un volet spécifique au programme thérapeutique avec les différents traitements oncologiques (chirurgie, traitements médicaux, radiothérapie...), l'évaluation des besoins et la proposition en soins de support programmés entre le patient et l'équipe de soins (27).

De l'annonce du diagnostic à la fin du traitement, le patient devra être suivi régulièrement et faire l'objet d'une éducation thérapeutique afin d'améliorer ses connaissances sur son traitement, favoriser l'observance et améliorer sa qualité de vie.

A. Recommandations en fonction des stades

Quel que soit le stade du mélanome, si l'atteinte cutanée est résecable, le praticien réalise une exérèse complète mais sans déborder largement sur les marges saines. Ce n'est qu'une fois le diagnostic confirmé et après avoir analysé si une reprise était nécessaire en fonction de l'indice de Breslow qu'est réalisée une reprise chirurgicale en enlevant des marges de peau saine autour de la première résection (*cf partie : L'exérèse élargie*).

1. Stades I et II

Pour les mélanomes de stade I et II (= mélanomes cutanés primitifs) de Breslow < 0,8 mm, on s'arrête là, il n'y pas d'autre traitement supplémentaire à la chirurgie.

Cependant, s'il s'agit d'un mélanome de stade I ou II avec un Breslow $\geq 0,8$ mm on va analyser le ganglion sentinelle (GS) (*cf partie Analyse du ganglion sentinelle*) :

- Si le GS est négatif, c'est-à-dire s'il n'y a pas de micrométastases, alors il n'y a pas de traitement adjuvant à la chirurgie (sauf en cas de Breslow > 1 mm où un traitement par interféron alpha 2a/2b peut être envisagé toujours après une RCP dans le cas d'un mélanome à haut risque de récurrence) et aucun curage ganglionnaire n'est réalisé.
- En revanche, si le GS est positif et contient des micrométastases, un traitement adjuvant est nécessaire. Ce traitement complémentaire va dépendre de la mutation éventuelle de BRAF V600 :
 - BRAF muté : bithérapie ciblée associant un anti-BRAF + un anti-MEK (Dabrafénib + Tramétinib) ou une immunothérapie anti-PD1 (Pembrolizumab ou Nivolumab) ;
 - BRAF n'est pas muté : le plus souvent traitement par une immunothérapie anti-PD1 (Pembrolizumab ou Nivolumab) (28). (*cf parties L'immunothérapie et Les thérapies ciblées*)

2. Stade III

- Si l'atteinte ganglionnaire est résécable on fait un curage ganglionnaire et l'on reprend les mêmes étapes que pour les stades I et II de GS positifs en fonction de la mutation existante ou pas de BRAF.

- Si l'atteinte ganglionnaire est non résécable, on recherche une mutation de BRAF V600 :

- BRAF V600 est muté : en 1^{ère} intention : Bithérapie ciblée avec une association anti-BRAF + anti-MEK (Cobimétinib + Vémurafénib ou Dabrafénib + Tramétinib ou Encorafénib + Binimétinib) ou immunothérapie anti-PD1 si mélanome lentement évolutif et masse tumorale faible (Nivolumab ou Pembrolizumab).
- BRAF V600 est sauvage : immunothérapie anti-PD1 + anti-CTLA-4 si : ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 ou 1, si absence de métastases cérébrales actives et hôpital disposant d'une réanimation OU immunothérapie anti-PD1 isolé puis une radiothérapie s'il y a des métastases au niveau des os ou du cerveau (*cf partie La radiothérapie*) (28).

3. Stade IV

- Si les métastases sont résecables : exérèse chirurgicale possible puis traitement systémique par Nivolumab suivi de radiothérapie s'il y a des métastases au niveau des os ou du cerveau.

- Si les métastases sont viscérales et/ou non résecables :

▪ BRAF muté : Bithérapie ciblée : en 1^{ère} intention : association anti-BRAF + anti-MEK (Cobimétinib + Vémurafénib ou Dabrafénib + Tramétinib ou Encorafenib + Binimétinib) ou immunothérapie anti-PD1 si mélanome lentement évolutif et masse tumorale faible (Nivolumab ou Pembrolizumab) puis une radiothérapie s'il y a des métastases au niveau des os ou du cerveau.

▪ BRAF non muté : immunothérapie anti-PD1 + anti-CLA-4 si : ECOG 0 ou 1, si absence de métastases cérébrales actives, si hôpital disposant d'une réanimation ou immunothérapie anti-PD1 isolé puis une radiothérapie s'il y a des métastases au niveau des os ou du cerveau (28).

4. Cas d'une lésion non résecable

On réalise un bilan d'extension (= bilan d'imagerie) en fonction du stade :

- L'échographie ganglionnaire locorégionale de la zone de drainage et des parties molles est proposée pour les mélanomes > 1 mm et ulcérés ou > 2 mm ;
- La tomodensitométrie cervico-thoracique, abdomino-pelvienne et cérébrale ;
- La tomographie par émission de positons (TEP) associée à une imagerie cérébrale dès 4 mm de Breslow ulcéré.

Ce bilan permet d'orienter la stratégie thérapeutique puis on recherche une mutation éventuelle de BRAF :

▪ BRAF V600 est muté, en 1^{ère} intention : Bithérapie ciblée : association anti-BRAF + anti-MEK (Cobimétinib + Vémurafénib ou Dabrafénib + Tramétinib ou Encorafenib + Binimétinib) ou immunothérapie anti-PD1 si mélanome lentement évolutif et masse tumorale faible (Nivolumab ou Pembrolizumab) ;

▪ BRAF non muté : immunothérapie anti-PD1 + anti-CLA-4 si : ECOG 0 ou 1, absence de métastases cérébrales actives, hôpital disposant d'une réanimation ou immunothérapie anti-PD1 isolé puis une radiothérapie s'il y a des métastases au niveau des os ou du cerveau (28).

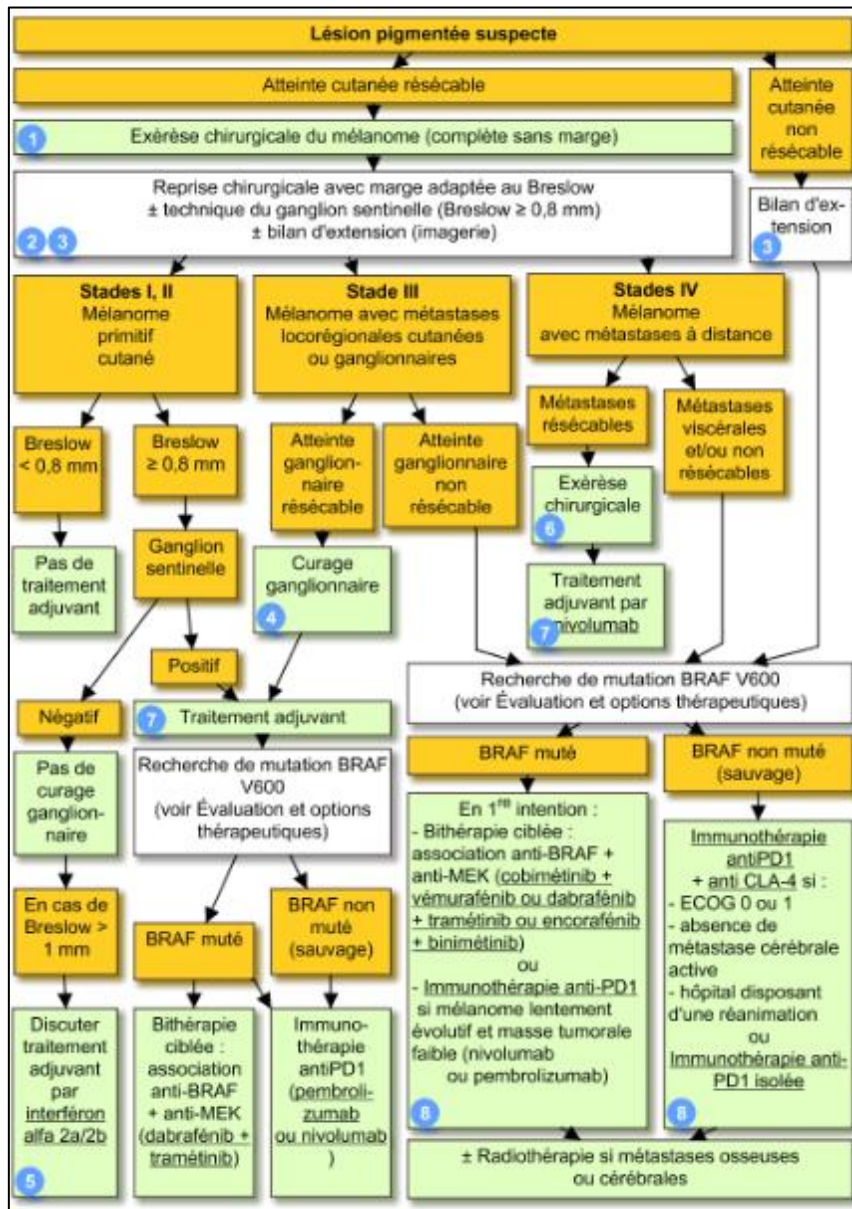


Figure 20 : Récapitulatif recommandations traitement mélanome cutané (33)

Le mélanome de la peau est un cancer complexe qui peut évoluer très rapidement vers un stade métastatique et dont la prise en charge doit être la plus rapide possible afin de maximiser les chances de survie des patients (29).

B. La chirurgie

Comme vu précédemment, lorsqu'une lésion est suspecte et résecable, le praticien réalise une exérèse complète mais sans marges de sécurité. Ce n'est qu'une fois le diagnostic confirmé et après avoir analysé si une reprise était nécessaire définie grâce à l'indice de Breslow qu'est réalisée une reprise chirurgicale en enlevant des marges de peau saine autour de la première résection : c'est l'exérèse élargie (1).

1. L'exérèse élargie

Elle permet grâce à ses marges de sécurité (=marges de peau saine) d'éliminer les éventuels résidus ou métastases locales qui pourraient se propager par les vaisseaux. Elle est réalisée sous anesthésie générale. Une suture simple, une cicatrisation dirigée, une greffe de peau ou encore un lambeau de peau peuvent être choisis pour la réalisation de la suture. La taille de ces marges dépend de l'épaisseur du mélanome : (1,30)

Epaisseur (= Indice de Breslow en mm)	Marges
Mélanome « <i>in situ</i> »	0,5 cm
Breslow \leq 1 mm	1 cm
1,01 mm \leq Breslow \leq 2 mm	2 cm
Breslow $>$ 4 mm	2-3 cm
Cas particulier mélanomes lentigineux (Dubreuilh et acrolentigineux) de faible épaisseur (cas le plus fréquent)	1 cm

2. Analyse du ganglion sentinelle

Un GS est un ganglion qui se trouve dans la zone de drainage du mélanome. L'analyse des éventuels GS après retrait permet de vérifier s'ils sont envahis par des cellules cancéreuses et donc de connaître le stade du mélanome en fonction de l'état des métastases. Si le GS est négatif c'est-à-dire s'il n'y a pas de micrométastases, alors il n'y a pas de traitement adjuvant à la chirurgie et aucun curage ganglionnaire n'est réalisé. Cependant, si le ganglion est positif et contient des micrométastases, un curage ganglionnaire est envisagé (1).

3. Le curage ganglionnaire

Dans le cas d'un mélanome de stade III avec des métastases locorégionales cutanées ou ganglionnaires et une atteinte ganglionnaire non résecable, un curage ganglionnaire peut être proposé. Il a pour but d'enlever les cellules cancéreuses qui se sont propagées jusqu'aux ganglions lymphatiques situés dans la zone de drainage du mélanome et ainsi de réduire le risque de récurrence de la maladie. Il permet aussi de préciser l'évolution de la maladie et donc de contribuer au choix des traitements complémentaires à la chirurgie (31).

Il est réalisé sous anesthésie générale au niveau inguinal, axillaire ou cervical en fonction de l'emplacement du mélanome (32).

C. La radiothérapie

1. Principe

Le principe de la radiothérapie est d'envoyer des rayonnements ionisants sur les zones à traiter pour détruire les cellules cancéreuses en les empêchant de se multiplier. En général, cette méthode est peu utilisée dans le traitement du mélanome. Elle est surtout employée pour soulager les symptômes des mélanomes de stade III ou IV lorsqu'une métastase osseuse entraîne une douleur ou une compression ou sur les métastases cérébrales, seule ou après leur exérèse par chirurgie (33).

2. Effets indésirables

Le problème de ces rayons de radiothérapie est qu'ils irradient des cellules cancéreuses mais aussi des cellules saines situées à proximité pouvant entraîner des altérations causant des effets indésirables. Ces effets indésirables diffèrent selon la zone traitée, la dose de rayons délivrée, l'état de santé général du patient etc... Les plus fréquemment rencontrés sont :

- Rougeur, irritation de la peau ou encore œdème au niveau de la zone irradiée ;
- Maux de tête en cas d'irradiation cérébrale ;
- Fatigue ;
- Chute des cheveux qui peut être temporaire ou définitive en fonction de la dose reçue.

Ces effets indésirables doivent être expliqués au patient. Pour l'aider à traverser cela, l'équipe soignante se doit d'être présente et de lui proposer des solutions pour mieux gérer sa maladie et les inconvénients du traitement (34).

D. Les traitements médicamenteux

Quand les mélanomes sont à des stades trop avancés pour n'être pris en charge que par la chirurgie ou quand cette dernière est impossible, on introduit des traitements médicamenteux : nous verrons la chimiothérapie, l'immunothérapie ainsi que les thérapies ciblées.

1. La chimiothérapie

Les molécules de chimiothérapie ont pour but de détruire directement les tumeurs. Elles ne sont pas toxiques uniquement pour les cellules cancéreuses mais également pour les cellules saines car elles s'attaquent à toutes les cellules capables de se diviser. Elles bloquent la prolifération cellulaire en empêchant la synthèse d'ADN indispensable à la duplication des cellules et en détruisant les fibres de la trame cellulaire qui structurent la cellule (35).

Deux molécules sont principalement utilisées dans le cadre du traitement d'un mélanome :

- La dacarbazine (Déticène®) : traitement pendant 1 à 4 jours toutes les 3 semaines ;
- La fotémustine (Muphoran®) : traitement une fois par semaine pendant 3 semaines ;

La prescription et l'administration de ces molécules sont hospitalières, on ne les retrouve donc pas à l'officine et le pharmacien de ville n'aura pas à les délivrer. En revanche, il pourra donner des conseils aux patients qui ressentent des effets indésirables (*cf Rôle du pharmacien d'officine*).

- La dacarbazine (Déticène®) est un antinéoplasique cytostatique appartenant à la famille des alkylants. Elle est activée *in vivo* dans le foie par N-déméthylation par les microsomes hépatiques. Elle forme des adduits méthylés par méthylation des bases puriques de l'ADN et de l'ARN aboutissant à la formation de ponts inter et intrabrinés et inhibant donc la transcription et la réplication des régions concernées (36). Elle est principalement efficace sur les métastases cutanées et ganglionnaires mais n'agit pas au niveau des métastases cérébrales (contrairement à la fotémustine) car elle ne passe pas la barrière hémato-encéphalique (37).

- La fotémustine (Muphoran®) est indiqué dans le cas d'un mélanome malin disséminé notamment dans le cas de métastases cérébrales. Il appartient au groupe des nitroso-urées, à effet alkylant et carbamylant, à spectre d'activité antitumorale expérimentale large (38).

Depuis l'arrivée sur le marché de l'immunothérapie et des thérapies ciblées, la chimiothérapie, n'a plus de place dans le traitement de première ligne du mélanome au stade avancé.

Selon l'état général du patient, elle garde une place limitée au traitement de recours du mélanome avancé en :

- deuxième ou troisième ligne après échappement de l'immunothérapie, en l'absence de mutation BRAF ;

- troisième ou quatrième ligne après échappement de la bithérapie par anti-BRAF et anti-MEK puis de l'immunothérapie, en cas de mutation BRAF. En fonction du profil du patient, notamment ceux en mauvais état général et ayant des comorbidités et/ou avec LDH élevées, le recours aux seuls soins de support doit être discuté à ce stade de la prise en charge (39).

<u>Chimiothérapie</u>	
<u>Médicaments :</u>	<u>Indications :</u>
<p>Dacarbazine (Déticène®) Fotémustine (Muphoran®)</p>	<p>Dacarbazine : Mélanome malin métastatique (sauf si métastases cérébrales) Fotémustine : Mélanome malin métastatique (y compris dans les localisations cérébrales)</p>
<u>Effets indésirables :</u> (39,40)	<u>Interactions médicamenteuses :</u> (38–41)
<p>Les toxicités de ces deux molécules sont majoritairement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hématologique (myélosuppression spontanément résolutive) ; - Digestive (nausées et vomissements d'intensité modérée) ; - Hépatobiliaire (élévations modérées et transitoires des transaminases, des phosphatases alcalines et de la bilirubine) ; - Rénale : peut survenir plus tardivement que pour les autres alkylants ; - Sur le système nerveux central avec des crises comitiales et démences ; - Phototoxicité ; - Hypersensibilité. 	<p>Communes à tous les cytotoxiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les anticoagulants oraux sont souvent utilisés lors d'un cancer en raison de l'augmentation du risque thrombotique. Or, la grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections tumorales et le risque d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR (International Normalized Ratio). - Le vaccin anti-marielle est totalement contre-indiqué car il y a un risque de maladie vaccinale généralisée mortelle. <p style="text-align: center;">Déconseillées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - En cas d'administration de phénytoïne (et fosphénytoïne), il existe un risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique. Il peut également y avoir un risque de majoration de la toxicité, ou de perte

d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.

- Avec les vaccins vivants atténués (sauf antiamarile qui est totalement contre-indiqué), il y a également un risque de maladie vaccinale généralisée qui peut s'avérer mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés. Il est conseillé d'utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe.

Associations à prendre en compte :

- L'utilisation d'immunosuppresseurs provoque une immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif et doit donc être étroitement surveillée.

Enfin, il faut faire très attention si on utilise ensemble les deux molécules :

La fotémustine avec la dacarbazine à doses élevées peut entraîner un risque de toxicité pulmonaire (syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte). Il ne faut donc pas les utiliser simultanément mais respecter un délai d'une semaine entre la dernière administration de fotémustine et le premier jour de la cure de dacarbazine et inversement.

2. L'immunothérapie

Les molécules d'immunothérapie développées depuis une quinzaine d'années ont révolutionné le pronostic du mélanome qui était jusqu'alors très sombre. Elles vont agir en modulant le système immunitaire du patient pour l'aider à lutter contre son cancer. Ces molécules ne s'attaquent pas directement à la tumeur, mais stimulent les cellules immunitaires pour qu'elles reconnaissent les cellules cancéreuses et les détruisent. On utilise aujourd'hui deux types de molécules d'immunothérapie dans le mélanome : des anticorps (AC) monoclonaux qui agissent au niveau des points de contrôle du système immunitaire que l'on appelle des « inhibiteurs des points de contrôle » et des cytokines qui vont activer et contrôler le système immunitaire (42).

a) L'immunothérapie spécifique : Les inhibiteurs des checkpoints

Le système immunitaire permet à notre organisme de lutter contre les micro-organismes délétères (bactéries, virus...) et autres cellules anormales (cellules cancéreuses...) qui pourraient engendrer des pathologies. C'est notamment grâce à un type de cellules que le corps arrive à se débarrasser des éléments étrangers : les lymphocytes T (LT). Ces cellules immunitaires ont la capacité de s'activer lorsqu'elles rencontrent une cible et ainsi de l'éliminer. Mais ces cellules ne sont pas actives tout le temps sinon cela provoquerait sans cesse des réactions auto-immunes. En effet, c'est grâce aux « checkpoint » ou « points de contrôle » qui agissent comme des verrous au niveau des lymphocytes que leur activité est régulée. Quand le lymphocyte est verrouillé, il ne peut pas s'activer. Le problème est que les cellules tumorales peuvent posséder la clé pour verrouiller le lymphocyte et donc l'inhiber, l'empêchant ainsi de lutter contre ces cellules cancéreuses qui continuent alors à proliférer. Ainsi, l'on a commencé à utiliser des AC monoclonaux afin d'empêcher cette inhibition (42).

(1) Anti-CTLA4

Pour être activé, le LT a besoin du signal du T-cell receptor (TCR) mais aussi du co-récepteur CD28 qui se lie au B7 (CD80) de la cellule présentatrice d'antigène (CPA). Une fois activé, le lymphocyte exprime le CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4), qui se lie avec le B7 avec une plus haute affinité que le CD28 et qui lui donne cette fois-ci un signal inhibiteur. Il s'agit donc d'un frein à l'activation et à la prolifération lymphocytaire. En levant cette inhibition grâce à un AC anti-CTLA-4, on augmente la réponse immunitaire de manière aspécifique. Les AC monoclonaux sont des AC fabriqués spécifiquement pour traiter une maladie. Ils sont produits par des cellules (bactérie, levure...) qui ont été sélectionnées et cultivées pour leur capacité à produire un anticorps particulier. Celui-ci a d'abord été obtenu en exposant des cellules immunitaires rigoureusement identiques (un clone cellulaire) à une protéine dite « protéine cible » contre laquelle ce clone a fabriqué un anticorps, comme dans une réaction immunitaire (43).

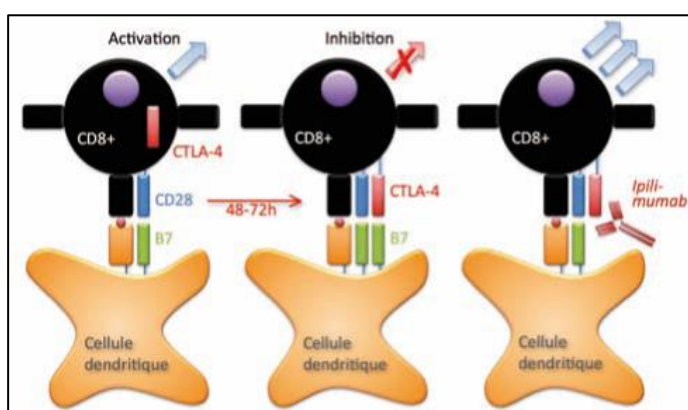


Figure 21 : Mécanisme d'action des anti-CTLA4 (49)

Le seul AC monoclonal anti-CTLA4 utilisé dans le cadre du traitement d'un mélanome est l'ipilimumab (Yervoy®) :

<u>Anticorps monoclonal :</u>	<u>Classe :</u>	<u>Association possible :</u>	<u>Voie d'administration :</u>	<u>Durée de l'administration :</u>	<u>Fréquence :</u>
Ipilimumab (Yervoy®)	AC anti-CTLA4	Nivolumab	Perfusion intraveineuse (IV)	90 min	Toutes les 3 semaines, 4 fois en tout
<u>Effets indésirables :</u> (44–46)			<u>Interactions médicamenteuses :</u> (47)		
Majoritairement des effets immuns dus à l'activation lymphocytaire T par levée du frein immunitaire naturel du CTLA4 notamment : - Cutanés (rashes non spécifiques, prurit) ; - Digestifs (diarrhées, colites) ; - Hypophysites ou dysthyroïdies ; - Hépatites.			Il n'y a aucune interaction médicamenteuse spécifique mais il faut faire attention avec les anticoagulants car leur utilisation est connue pour augmenter le risque d'hémorragie gastro-intestinale qui est un effet indésirable de l'ipilimumab. Les patients nécessitant un traitement anticoagulant concomitant doivent donc être surveillés étroitement.		

(2) Les Anti-PD1

La protéine PD1 (Programmed Death 1) se situe sur les LT et les ligands PDL-1 et PDL-2 (Programmed Death Ligand 1 and 2) sur les cellules cancéreuses. Les cellules cancéreuses peuvent donc se fixer aux PD1 des LT et ainsi les inhiber. Ainsi, ont été développés des AC qui vont se fixer spécifiquement sur le récepteur PD1 pour empêcher le verrouillage par les ligands et ainsi conserver le pouvoir d'activation des LT. Les deux AC monoclonaux anti-PD1 aujourd'hui majoritairement utilisés pour traiter un mélanome sont le Pembrolizumab (Keytruda®) et le Nivolumab (Opdivo®) (45).

<u>Anticorps monoclonaux :</u>	<u>Classe :</u>	<u>Association possible :</u>	<u>Voie d'administration :</u>	<u>Durée de l'administration :</u>	<u>Fréquence :</u>
Pembrolizumab (Keytruda®)	AC anti-PD1	-	Perfusion IV	30 min	Toutes les 3 semaines tant que le traitement est efficace

Nivolumab (Opdivo®)	Ac anti-PD1	Ipilimumab	Perfusion IV	60 min	Toutes les 2 semaines tant que le traitement est efficace
<u>Effets indésirables :</u> (46,48)			<u>Interactions médicamenteuses :</u> (49,50)		
<p>Il ne semble pas y avoir de différence de type ou de fréquence des effets indésirables entre le nivolumab et le pembrolizumab. La majorité des effets indésirables sont de grade 1 et 2, les plus fréquents étant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fatigue ; - Prurit et rashes cutanés ; - Diarrhée ; - Nausées. - Arthralgies. <p>Cependant, des effets indésirables plus sévères d'origine immunologique peuvent survenir, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pneumopathies inflammatoire ou interstitielle ; - Colites ; - Hépatites : la surveillance repose sur une évaluation hépatique à l'initiation du traitement, puis régulièrement pendant le traitement et en fonction de l'évaluation clinique ; - Néphrite ou dysfonction rénale : la surveillance de la créatinine est nécessaire ; - Endocrinopathies : hypophysite, diabète de type 1, acidocétose diabétique, hypothyroïdie et hyperthyroïdie. <p>Un traitement hormonal substitutif à long terme peut être nécessaire (51).</p> <p>Ces effets indésirables sont majoritairement réversibles et ont une fréquence inférieure que sous ipilimumab. La combinaison ipilimumab et nivolumab entraîne inévitablement une augmentation de la toxicité. On retrouve le même type d'EI immuns que sous anti-CTLA4 ou anti-PD1, avec une fréquence plus élevée de toxicité pancréatique, cardiaque, rénale ou ophtalmique (46).</p>			<p>Aucune étude pharmacocinétique formelle d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec le pembrolizumab et le nivolumab. En revanche, l'utilisation de corticostéroïdes ou d'immunosuppresseurs systémiques doit être évitée avant le début du traitement par ces AC, du fait de leur possible interférence avec l'activité pharmacodynamique et leur efficacité. Néanmoins, les corticostéroïdes systémiques ou d'autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés après l'instauration pour traiter des effets indésirables d'origine immunologique. Les corticostéroïdes peuvent aussi être utilisés en prémédication quand ces deux AC sont utilisés en association à une chimiothérapie, en prophylaxie antiémétique et/ou pour atténuer les effets indésirables liés à la chimiothérapie.</p>		

b) L'immunothérapie non spécifique : Les cytokines

Deux groupes de substances sont en mesure d'induire des rémissions en monothérapie dans le cadre d'un mélanome : l'interféron alpha-2b et l'interleukine-2. Ces cytokines diminuent le risque de récurrence mais n'augmentent pas la survie globale (52).

<u>Médicaments :</u>	<u>Voie d'administration :</u>	<u>Posologies :</u>
Interféron alpha-2b (IntronA®)	Généralement, les injections sont faites en intraveineuses pendant les 4 premières semaines. Puis, les injections sont réalisées en sous-cutané (SC) pour le reste de l'année.	Doses élevées par injection plusieurs jours par semaine pendant 1 an.
Interleukine-2 (Proleukin®)	Le médicament est injecté directement dans la tumeur (traitement intralésionnel).	Plusieurs doses sous forme d'injections, 2 ou 3 fois par jour pendant 1 ou 2 semaines.
Ganglions non envahis	Injection SC	3 fois par semaine pendant 18 mois
Ganglions envahis	Perfusion IV et/ou Injection SC	Perfusion IV 5 jours sur 7 pendant 1 mois suivi d'injections SC : 3 fois par semaine pendant 11 mois. (1)

(1) L'interféron alpha

Cytokine	
<u>Médicament :</u>	<u>Indication :</u>
Interferon alpha-2b (IntronA®)	Les interférons utilisés en thérapeutique sont des protéines recombinantes humaines possédant les mêmes propriétés que les cytokines naturelles, incluant activité anti-virale, anti-proliférative et immuno-modulatrice. Les interférons favorisent la présentation antigénique, la stimulation des lymphocytes T activés et la production de cytokines tel que l'interféron gamma, l'activation de cellules N Killers (37).

<u>Effets indésirables :</u> (53)	<u>Interactions médicamenteuses :</u> (54)
<p>On retrouve le plus fréquemment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Syndrome pseudo-grippal : fièvre, frissons, perte d'appétit, céphalées, sueurs, arthralgies ; - Douleur au point d'injection ; - Perte d'appétit, nausées, diarrhée, douleur abdominale ; - Pharyngite, essoufflement anormal, toux ; - Etat dépressif, insomnies, anxiété, troubles de la concentration, étourdissements ; - Démangeaisons, sécheresse de la peau, éruption cutanée ; - Alopécie. 	<p>Les narcotiques, hypnotiques et sédatifs ne doivent être administrés qu'avec précaution lorsqu'ils sont utilisés de façon concomitante avec IntronA®.</p> <p>De plus, lors de l'administration en association avec d'autres agents potentiellement myélosuppresseurs, des précautions doivent être prises.</p> <p>Les interférons peuvent aussi affecter le métabolisme oxydatif, lors d'un traitement concomitant avec des médicaments métabolisés par cette voie, tels que les dérivés des xanthines théophylline ou aminophyllines, les taux sériques de théophylline doivent être contrôlés et la dose adaptée si nécessaire.</p> <p>Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha mais sans étiologie déterminée. En revanche, on a remarqué que cette fréquence augmentait lors de l'administration concomitante avec le shosaikoto, une plante médicinale chinoise.</p> <p>Enfin, l'administration d'IntronA® en association avec d'autres agents de chimiothérapie (ex : Ara-C, cyclophosphamide, doxorubicine, téniposide) semble augmenter l'intensité et la durée de la toxicité.</p>

(2) L'interleukine 2

Cytokine	
<u>Médicament :</u>	<u>Indication :</u>
Interleukine 2 (Proleukin®)	<p>Utilisée pour son action sur la stimulation de la croissance des lymphocytes : par liaison aux récepteurs à l'IL2 des cellules immunitaires répondeuses à un stimulus antigénique, il induit leur prolifération et différenciation en T-helper et T-cytotoxique. Il induit également la prolifération des cellules B, stimule l'activité des macrophages et augmente la toxicité des cellules Natural Killer (NK). L'IL2 est également inducteur de l'interféron-α (INF-α) (37).</p>

Effets indésirables :

Les principaux effets indésirables sont :

- Fuites vasculaires capillaires conduisant à des œdèmes (pulmonaires) et une hypotension dans 75 % des patients ;
- Hypertension et phlébites ;
- Erythème et rash, dermatite exfoliative, prurit, transpiration, alopecie, urticaire ;
- Syndrome inflammatoire se traduisant par un syndrome grippal (fièvre, frisson, arthralgie) ;
- Dyspnée, toux, infection des voies respiratoires, sepsis ;
- Tachycardie, arythmie, douleurs thoraciques, cyanose, changements transitoires de l'électrocardiogramme (ECG), ischémie myocardique, palpitations, troubles cardiovasculaires y compris insuffisance cardiaque ;
- Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées), dysphagie, dyspepsie, constipation, saignements gastro-intestinaux y compris hémorragie rectale, hématurie, ascite, chéilite, gastrite ;
- Myalgie, arthralgie ;
- Oligurie, augmentation de l'urémie, augmentation de la créatininémie, hématurie, insuffisance rénale, anurie ;
- Troubles psychiatriques associant confusion et dépression ;
- Sur le plan hématologique il peut être observé une anémie, une thrombocytopenie, leucopénie, coagulopathie y compris coagulation intravasculaire disséminée, éosinophilie ;
- Augmentation des transaminases hépatiques, élévation des phosphatases alcalines, augmentation de la lactico-déshydrogénase, hyperbilirubinémie, hépatomégalie ou hépatosplénomégalie ;
- Troubles thyroïdiens (hypo ou hyperthyroïdie) ;
- Au niveau du métabolisme et de la nutrition : anorexie, acidose, hyperglycémie, hypocalcémie, hypercalcémie,

Interactions médicamenteuses :

L'administration simultanée de cisplatine, de vinblastine et de dacarbazine n'est pas recommandée car elle peut entraîner un syndrome de lyse tumorale.

Une surveillance est nécessaire si la Proleukin® et interféron alpha sont administrés de façon concomitante car ils peuvent engendrer une rhabdomyolyse sévère et une atteinte du myocarde, incluant infarctus du myocarde, myocardite et hypokinésie ventriculaire.

Il est recommandé de ne pas traiter par Proleukin® les patients présentant une maladie auto-immune car leur utilisation concomitante entraîne une exacerbation ou l'apparition de maladies auto-immunes et/ou inflammatoires.

Les glucocorticoïdes en simultané avec Proleukin® peuvent diminuer l'efficacité de ce dernier.

L'association doit donc être évitée : Toutefois, s'il apparaît des signes ou symptômes engageant le pronostic vital, il est possible d'utiliser la dexaméthasone jusqu'à ce que les phénomènes toxiques s'atténuent jusqu'à devenir acceptables.

L'administration concomitante de médicaments hépatotoxiques (ex : méthotrexate), néphrotoxiques (ex : aminosides), myélotoxiques (ex : chimiothérapie cytotoxique) ou cardiotoxiques (ex : doxorubicine) peut aggraver la toxicité de Proleukin® sur les organes correspondants.

Ces produits doivent être employés avec prudence, et les systèmes en question doivent faire l'objet d'une observation et d'une surveillance étroites.

Les antihypertenseurs (ex : bêta-bloquants) peuvent potentialiser l'effet hypotenseur de Proleukin®, il est donc nécessaire d'assurer une surveillance.

Le métabolisme rénal ou hépatique ou l'excrétion de médicaments administrés de façon concomitante peuvent

<p>hyperkaliémie, déshydratation, hyponatrémie, hypophosphatémie ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Au niveau psychique : anxiété, confusion, dépression, insomnie, irritabilité, agitation, hallucinations ; - Système nerveux central : vertiges, céphalées, paresthésie, somnolence, neuropathie, syncope, troubles de la parole, perte du goût, léthargie ; - Conjonctivite. (55) 	<p>être modifiés par Proleukin® car l'administration de Proleukin® entraîne une augmentation réversible des transaminases, de la bilirubine sérique, de l'urémie et de la créatininémie et donc des effets sur la métabolisation des médicaments.</p> <p>L'administration d'autres médicaments dont le potentiel néphrotoxique ou hépatotoxique est connu doit être faite avec prudence.</p> <p>Proleukin® peut affecter la fonction nerveuse centrale. Les médicaments ayant un effet central (psychotropes tels que les narcotiques, analgésiques, antiémétiques, sédatifs et tranquillisants) doivent être étroitement surveillés.</p> <p>Si les produits de contraste sont administrés après la Proleukin®, cela peut faire réapparaître la toxicité observée au cours de l'administration de Proleukin®.</p> <p>Il est recommandé de ne pas utiliser de produits de contraste pendant les 2 semaines suivant le traitement.</p> <p>Des doses élevées séquentielles de Proleukin® et d'agents anticancéreux, spécifiquement la dacarbazine, le cisplatine, le tamoxifène et l'interféron alpha peuvent entraîner des réactions d'hypersensibilité : érythème, prurit, et hypotension sont apparus dans les heures suivant l'administration de la chimiothérapie.</p> <p>Ces effets nécessitent une intervention médicale chez certains patients (55).</p>
--	---

3. Les thérapies ciblées

Dans le cadre d'un mélanome où le gène BRAF est muté, on va privilégier les thérapies ciblées. Les thérapies ciblées consistent à bloquer une cible particulière impliquée dans la prolifération de la cellule cancéreuse pour l'empêcher de proliférer. Ces thérapies sont basées sur le profil moléculaire de la tumeur et non sur son emplacement : ainsi, une même thérapie peut fonctionner pour des cancers sur des organes différents, s'ils portent une même particularité moléculaire. Pour le savoir, il faut analyser l'ADN de la cellule cancéreuse et rechercher des anomalies pour lesquelles une thérapie ciblée peut fonctionner (56).

BRAF est un gène normal de la cellule (B-Raf proto-oncogène) situé sur le chromosome 7. Or, il s'avère que 50% des mélanomes ont une mutation BRAF siégeant principalement sur le codon 600. Dans 80% des cas cette mutation se fait sur V600E, plus rarement sur V600K. BRAF code la protéine du même nom qui est une serine-thréonine kinase impliquée dans la voie de transduction intracellulaire RAS/MAP Kinase, qui contrôle l'accroissement cellulaire et la division, qui est impliquée dans la transduction du signal à l'intérieur des cellules. Cette protéine BRAF se situe en aval des protéines RAS et en amont des protéines MEK. La mutation sur V600E ou V600K entraîne l'activation de BRAF qui active la voie des MAP Kinases et certains facteurs de transcription impliqués dans la différenciation, la prolifération ou la survie cellulaires. Ainsi, en stoppant la production de cette protéine, le médicament de thérapie ciblée bloque les voies de transduction intracellulaires et donc la prolifération des cellules tumorales. Aujourd'hui deux types de thérapies ciblées prises par voie orale sont utilisées dans le mélanome : les inhibiteurs de BRAF et de MEK.

Les **inhibiteurs de BRAF** ciblent la protéine BRAF directement pour aider à réduire la taille du mélanome et en maîtriser la croissance.

Les **inhibiteurs de MEK** contrôlent la croissance des cellules du mélanome en bloquant la protéine MEK. Puisque la protéine MEK est normalement activée par la protéine BRAF, les inhibiteurs du MEK représentent une autre façon de traiter le mélanome présentant une mutation du gène BRAF.

On peut les utiliser en monothérapie de façon exceptionnelle, la combinaison des deux est le traitement standard (57).

a) Les inhibiteurs de BRAF

Inhibiteur de BRAF	
<u>Médicament :</u>	<u>Indication :</u>
Dabrafénib (Tafinlar ®)	<ul style="list-style-type: none"> -Mélanome non résecable ou métastatique chez les sujets porteurs d'une mutation BRAF V600, en monothérapie ou en association au Tramétinib ; -Mélanome stade III en adjuvant chez les sujets porteurs d'une mutation BRAF V600 après résection complète, en association au Tramétinib (58).

<u>Effets indésirables :</u> (46,52,58)	<u>Interactions médicamenteuses :</u> (58)	
<p>Les plus fréquents sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hyperkératoses, alopecie, éruption cutanée, syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, sécheresse cutanée, prurit, kératose actinique, lésions cutanées, érythème ; - Céphalées ; - Hyperthermie qui est assez spécifique au dabrafénib ; - Arthralgies, myalgies ; - Papillomes cutanés, carcinome épidermoïde cutané, kératose séborrhéique, acrochordon, carcinome basocellulaire ; - Fatigue ; - Toux ; - Diminution de l'appétit ; - Nausées, vomissements ; - Constipation, diarrhées ; - Hypophosphatémie, hyperglycémie. 	<p>Avec les inhibiteurs puissants du CYP 2C8 :</p> <p>Augmentation des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables du dabrafénib :</p> <p>Hypolipémiants : gemfibrozil ;</p> <p>Anti-asthmatiques : montelukast ;</p> <p>Antibiotiques : triméthoprime.</p> <p>Avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 :</p> <p>Augmentation des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables du dabrafénib :</p> <p>Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, vérapamil ;</p> <p>Antifongiques azolés : fluconazole, kétoconazole, voriconazole, etc.</p> <p>Antibiotiques macrolides : clarithromycine, télichromycine, etc. (sauf spiramycine) ;</p> <p>Antirétroviraux inhibiteurs de protéase : indinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, nelfinavir, etc.</p> <p>Autres : Cimétidine.</p> <p>Avec les inducteurs puissants du CYP 3A4 et 2C8 :</p> <p>Diminution des concentrations plasmatiques pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique du dabrafénib :</p> <p>Antiépileptiques : carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone ;</p> <p>Antibiotiques : rifampicine, rifabutine ;</p> <p>Autres : bosentan, efavirenz.</p> <p>Médicaments métabolisés par le CYP 2B6, 2C9, 2C19 et 3A4 :</p> <p>Diminution des concentrations plasmatiques pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique :</p> <p>[2C9, 3A4, 2B6] Anticoagulants: warfarine, fluindione, acenocoumarol, prasugrel.</p> <p>[3A4] Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, vérapamil ;</p>	<p>Antiacides :</p> <p>Diminution de l'absorption digestive pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique :</p> <p>Antihistaminiques H2 (Anti-H2) : cimétidine, ranitidine ;</p> <p>IPP (Inhibiteurs de la Pompe à Protons) : es/oméprazole, pantoprazole, lansoprazole ;</p> <p>Pansements gastro-intestinaux.</p> <p>Phytothérapie :</p> <p>Certaines plantes et ou aliments peuvent interagir avec ce traitement.</p> <p>- Inhibiteurs du CYP 3A4 :</p> <p>jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), Citron vert, Pomélo, Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Gingko biloba, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Passiflore, Poivre noir,</p>

	<p>[2C19, 2C9, 3A4] Antiépileptiques : acide valproïque, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne ;</p> <p>[2B6, 2C19, 2C9, 3A4] Antidépresseurs : amitriptyline, citalopram, mirtazapine, sertraline ;</p> <p>[2C19, 3A4] Antipsychotique : clozapine ;</p> <p>[2B6, 3A4] Antiviraux : atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, Saquinavir ;</p> <p>[3A4] Immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus ;</p> <p>[2B6] : bupropion, clopidogrel ;</p> <p>[2C9] : cyclophosphamide, désogestrel, carvedilol ;</p> <p>[3A4] : alprazolam, colchicine, cortisol, fentanyl, méthadone, ticagrelor, simvastatine.</p>	<p>Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge ;</p> <p>- <u>Inducteur du CYP 3A4</u> :</p> <p>Millepertuis, Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Menthe verte, Sauge.</p>
--	---	---

Inhibiteur de BRAF		
<u>Médicament</u> :	<u>Indication</u> :	
Vémurafénib (Zelboraf ®)	Mélanome non résecable ou métastatique avec mutation BRAF V600.	
<u>Effets indésirables</u> : (46,59)	<u>Interactions médicamenteuses</u> : (59)	
<p>Les plus fréquents sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arthralgies, myalgies, douleurs des extrémités ; - Fatigue ; - Prurit, sécheresse, éruptions cutanées, syndrome main-pied ; - Carcinome épidermoïde cutané et potentiellement non cutané, mélanome primitif ; - Photosensibilité ; - Nausées, vomissements ; - Diarrhées, constipation ; - Alopecie. 	<p>Avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 :</p> <p>Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, vérapamil ;</p> <p>Antifongiques azolés : fluconazole, kétoconazole, voriconazole ;</p> <p>Antibiotiques macrolides : clarithromycine, télichromycine, erythromycine (sauf spiramycine) ;</p> <p>Antirétroviraux inhibiteurs de protéase : indinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, nelfinavir, etc.</p>	<p>Avec les substrats du CYP 1A2, 2C8, P-gp et BCRP :</p> <p>CYP 1A2 : alosétron, clozapine, duloxétine, mélatonine, propranolol, théophylline, vérapamil, zolpidem ;</p> <p>CYP 2C8 : répaglinide, paclitaxel.</p> <p>P-gp et BCRP :</p> <p>Cardiovasculaires : digoxine, amiodarone, rivaroxaban, dabigatran ;</p> <p>Antirétroviraux : saquinavir, maraviroc ;</p> <p>Immunodépresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus ;</p>

	<p>Autre : Cimétidine.</p> <p>Avec les inducteurs puissants du CYP 3A4 :</p> <p>Antiépileptiques : carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone ;</p> <p>Antibiotiques : rifampicine, rifabutine ;</p> <p>Autres : Efavirenz, bosentan, dexaméthasone (usage systémique).</p> <p>Avec les inhibiteurs des protéines de transport PgP et BCRP :</p> <p>Inhibiteurs PgP : amiodarone, diltiazem, verapamil, propranolol, ciclosporine, tacrolimus, fluconazole, kétoconazole, itraconazole, fluoxétine, paroxétine, sertraline, atorvastatine, tamoxifène ;</p> <p>Inducteurs PgP : rifampicine, rifabutine, carbamazépine, névirapine.</p>	<p>Autres : lopéramide, ondansétron.</p> <p>Avec les substrats du CYP 3A4 et 2B6 :</p> <p>CYP 3A4 :</p> <p>Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil ;</p> <p>Antivitamine K (AVK) : warfarine, fluidione, acénocoumarol ;</p> <p>Immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus ;</p> <p>Antirétroviraux : atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, saquinavir.</p> <p>Autres : carbamazépine, clozapine, alprazolam, amitriptyptiline, colchicine, cortisol, fentanyl, méthadone, prasugrel, ticagrelor, simvastatine ;</p> <p>CYP 2B6 : efavirenz, bupropion, névirapine, clopidogrel, prasugrel, sertraline.</p> <p>Avec la phytothérapie :</p> <p>Inhibiteur du CYP 3A4 : jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), Citron vert, Pomélo, Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Gingko biloba, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Passiflore, Poivre noire, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge ;</p>
--	---	---

		<p>Inducteur du CYP 3A4 :</p> <p>Millepertuis, Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Menthe verte, Saugé ;</p> <p>Plantes allongeant l'intervalle QT :</p> <p>Boldo, Fucus, Ginseng asiatique, Orange de Séville, Passiflore, Pissenlit.</p>
--	--	---

Inhibiteur de BRAF	
<u>Médicament :</u>	<u>Indication :</u>
Encorafénib (Braftovi®)	L'association encorafénib/binimétinib (Mektovi®) est indiquée dans le traitement de patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 (60).
<u>Effets indésirables :</u> (61)	<u>Interactions médicamenteuses :</u> (62)
<p>Les plus fréquents en monothérapie sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Papillome cutané, nævus mélanocytaire, carcinome épidermoïde cutané, nouveau mélanome primitif ; - Hypersensibilité ; - Baisse de l'appétit ; - Insomnie ; - Céphalées ; - Neuropathie périphérique ; - Dysgueusie, parésie faciale ; - Tachycardie supraventriculaire ; - Nausées, vomissements ; - Constipation ; - Erythrodysesthésie palmo-plantaire ; - Hyperkératose, rash, sécheresse cutanée, prurit ; - Alopécie ; - Arthralgies, myalgies ; - Douleurs aux extrémités ; - Insuffisance rénale ; - Fièvre ; 	<p>Effets d'autres médicaments sur l'encorafénib :</p> <p>Il est principalement métabolisé par le CYP3A4, l'administration concomitante d'encorafénib et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit donc être évitée. Surveillance si usage inévitable.</p> <p>Exemples d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 :</p> <p>Ritonavir, itraconazole, clarithromycine, télithromycine, posaconazole, jus de pamplemousse.</p> <p>L'administration concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 devra être effectuée avec précaution.</p> <p>Exemples d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 :</p> <p>Amiodarone, érythromycine, fluconazole, diltiazem, amprénavir et l'imatinib. Surveillance attentive si administration concomitante.</p> <p>Inducteurs du CYP3A4 :</p> <p>L'administration concomitante avec un inducteur du CYP3A4 entraîne une réduction de l'exposition à l'encorafénib et risque d'en compromettre l'efficacité.</p>

- Fatigue.
- Les plus fréquents en association au binimétinib :
- Carcinome épidermoïde, carcinome basocellulaire ;
 - Papillome cutané ;
 - Anémie ;
 - Hypersensibilité ;
 - Neuropathie périphérique ;
 - Sensations vertigineuses ;
 - Céphalées ;
 - Dysgueusie ;
 - Troubles visuels ;
 - Décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine, uvéite ;
 - Dysfonction ventriculaire gauche (DVG) ;
 - Hémorragie ;
 - Hypertension ;
 - Maladie thromboembolique veineuse ;
 - Nausées, vomissements ;
 - Constipation, douleur abdominale, diarrhée, colite ;
 - Hyperkératose, rash, sécheresse cutanée, prurit ;
 - Alopécie ;
 - Dermatite acnéiforme ;
 - Érythrodysesthésie palmo-plantaire ;
 - Panniculite ;
 - Photosensibilité ;
 - Arthralgies, troubles musculaires/myalgies ;
 - Douleurs aux extrémités ;
 - Rhabdomyolyse ;
 - Insuffisance rénale ;
 - Fatigue ;
 - Fièvre ;
 - Œdème périphérique.

Exemples d'inducteurs modérés ou puissants du CYP3A4 :

Carbamazépine, la rifampicine, la phénytoïne et le millepertuis.

Effets de l'encorafénib sur d'autres médicaments

L'encorafénib est à la fois un inhibiteur et un inducteur du CYP3A4. L'usage concomitant avec des substrats du CYP3A4 risque d'entraîner une hausse de la toxicité ou une perte de l'efficacité de ces agents.

L'encorafénib est un inhibiteur de l'UDP-glucuronosyltransferase1A1 (UGT1A1). Les agents concomitants qui sont des substrats de l'UGT1A1 (tels que le raltégravir, l'atorvastatine, le dolutégravir) risquent de présenter une exposition accrue et doivent donc être administrés avec précaution.

Effet de l'encorafénib sur le binimétinib :

Alors que l'encorafénib est un inhibiteur relativement puissant et réversible de l'UGT1A1, aucune différence au niveau de l'exposition au binimétinib n'a été observée du point de vue clinique lors de l'administration concomitante de binimétinib et d'encorafénib.

Substrats de transporteurs

L'encorafénib a la capacité d'inhiber un certain nombre de transporteurs. Les agents qui sont des substrats des transporteurs rénaux OAT (Organic Anion Transporters) : OAT1, OAT3, OCT2 (tels que le furosémide, la pénicilline) ou des agents qui sont des substrats des transporteurs hépatiques OATP1B1, OATP1B3, OCT1 (tels que l'atorvastatine, le bosentan) ou des substrats de la BCRP (tels que le méthotrexate, la rosuvastatine) ou des substrats de la P-gp (tels que le posaconazole) risquent de présenter une exposition accrue et leur administration concomitante doit donc être effectuée avec précaution.

b) Les inhibiteurs de MEK

Inhibiteur de MEK		
<u>Médicament :</u>	<u>Indication :</u>	
Cobimétinib (Cotellic®)	Mélanome malin non résecable ou métastatique de l'adulte, porteur d'une mutation BRAF V600, en association avec le vémurafénib (63).	
<u>Effets indésirables :</u> (46,63)	<u>Intéactions médicamenteuses :</u> (63)	
<p style="text-align: center;">Les plus fréquents sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anémie ; - Fatigue ; - Fièvre et frissons ; - Nausées, vomissements ; - Diarrhées ; - Rash cutanés, photosensibilisation ; - Alopécie ; - Toxicité cardiaque ; - Toxicité hépatique ; - Hypertension artérielle (HTA) ; - Insuffisance ventriculaire gauche, diminution de la FEVG ; - Hémorragies ; - Arthralgies ; - élévation des CPK, rhabdomyolyse ; - élévation ALAT, ASAT, GGT, PAL ; - élévation bilirubine ; - Déshydratation, hypophosphatémie, hyponatrémie, hyperglycémie ; - Décollement rétinien, rétinopathie, vision trouble, déficiences visuelles. 	<p style="text-align: center;">Avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 :</p> <p>Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, vérapamil ;</p> <p>Antifongiques azolés : fluconazole, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole ;</p> <p>Antibiotiques macrolides : clarithromycine, télichromycine, erythromycine (sauf spiramycine) ;</p> <p>Antirétroviraux inhibiteurs de protéase : ritonavir, lopinavir, darunavir, atazanavir, fosamprenavir ;</p> <p>Autre : Cimétidine.</p> <p style="text-align: center;">Avec les inducteurs puissants du CYP 3A4 :</p> <p>Antiépileptiques : carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone ;</p> <p>Antibiotiques : rifampicine, rifabutine ;</p> <p>Autres : efavirenz, bosentan, dexaméthasone.</p>	<p style="text-align: center;">Avec les inhibiteurs de la P-gp :</p> <p>Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, vérapamil, propranolol ;</p> <p>Immunosuppresseur : ciclosporine, tacrolimus ;</p> <p>Antifongiques azolés : fluconazole, itraconazole, kétoconazole ;</p> <p>Anti-dépresseur : fluoxétine, paroxétine, sertraline ;</p> <p>Autres : Atorvastatine, tamoxifène.</p> <p style="text-align: center;">Avec les inducteurs de la P-gp :</p> <p>Antibiotiques : rifampicine, rifabutine ;</p> <p>Autres : carbamazépine, névirapine.</p> <p style="text-align: center;">Avec la phytothérapie :</p> <p>Inhibiteur du CYP 3A4 : jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), Citron vert, Pomélo, Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Gingko biloba, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Passiflore, Poivre noire, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge ;</p>

		<p>Inducteur du CYP 3A4 : Millepertuis, Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Menthe verte, Saugé ;</p> <p>Favorisant une immunodépression : Olivier ;</p> <p>Favorisant une hypertension : Gingko Biloba, Orange de Séville, Petit Houx, Réglisse, Yohimbe.</p>
--	--	---

Inhibiteur de MEK		
<u>Médicament :</u>	<u>Indication :</u>	
Tramétinib (Mekinist®)	<p>-Mélanome non résecable ou métastatique en monothérapie ou en association au dabrafénib chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600.</p> <p>-Mélanome stade III en adjuvant en association au dabrafénib chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600 après résection complète.</p>	
<u>Effets indésirables :</u> (46,64)	<u>Interactions médicamenteuses :</u> (64)	
Les plus fréquents :	Effets des médicaments sur le tramétinib :	Avec la phytothérapie :
<ul style="list-style-type: none"> - Neutropénie, thrombopénie (si association), anémie ; - Nausées, vomissements ; - Diarrhées, constipation, douleurs abdominales ; - Sécheresse buccale, stomatite ; - Rash, prurit, sécheresse cutanée, dermatite acnéiforme, - Erythème, kératose actinique, gerçures, syndrome main pied ; - Alopécie ; - Arthralgies, myalgies, douleurs aux extrémités surtout si association ; 	<p>Avec les inhibiteurs de la Pgp : tramétinib est un substrat in vitro de la Pgp : Augmentation possible des concentrations plasmatiques du tramétinib pouvant majorer les effets indésirables :</p> <p>Cardiovasculaires : digoxine, amiodarone, rivaroxaban, dabigatran ;</p> <p>Antirétroviraux : saquinavir, maraviroc ;</p>	<p>Pouvant favoriser une hypertension :</p> <p>Ginkgo Biloba, Orange de Séville, Petit Houx, Réglisse, Yohimbe ;</p> <p>Pouvant favoriser une hémorragie : Ail, Angélique de Chine, Arnica, Bardane, Boldo, Bourrache, Café, Camomille, Cannelle, Cassis, Chia, Curcuma, Céleri, Fenugrec, Gingko Biloba, Griffe de chat, Harpagophytum, Kava, Lavande, Lin, Maté, Onagre, Pélargonium,</p>

<ul style="list-style-type: none"> - Spasme musculaire ; - Hypertension ; - Hémorragies ; - Dyspnée, toux ; - Fièvre ; - Sueur nocturne / hyperhidrose surtout si association ; - Panniculite surtout si association ; - Réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), dysfonction ventriculaire gauche, bradycardie, HTA ; - Lymphœdème ; - Toux, dyspnée, pneumopathie interstitielle ; - Infection urinaire, rhinopharyngite surtout si association ; - élévation des CPK ; élévation ASAT-ALAT ; - élévation de la phosphatase alcaline et gamma-GT ; - Cellulite, folliculite, éruption pustuleuse ; - Fatigue ; - Syndrome pseudo-grippal ; - Œdèmes périphériques ; - Vision floue, perte de l'acuité visuelle, œdème périorbitaire. 	<p>Immunodépresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus ; Autres : Lopéramide, ondansétron.</p> <p>Effets sur les autres médicaments :</p> <p>Avec les substrats du transporteur BCRP : Inhibition du BCRP intestinal par la tramétinib : Augmentation possible des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables des substrats :</p> <p>Anticancéreux : méthotrexate, mitoxantrone, imatinib, irinotecan, lapatinib, topotecan ;</p> <p>Statines.</p>	<p>Piment de Cayenne, Quinine Rouge, Reine des Prés, Romarin, réglisse, Safran, Sauge, Saule, Séné, Thé, Trèfle Rouge, huiles de poisson, vitamine E.</p>
--	--	---

Inhibiteur de MEK

<u>Médicament :</u>	<u>Indications :</u>
Binimétinib (Mektovi®)	Il est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 en association avec l'encorafénib.
<u>Effets indésirables :</u> (65)	<u>Interactions médicamenteuses :</u> (66)
<ul style="list-style-type: none"> - Carcinome épidermoïde cutané, carcinome basocellulaire, papillome cutané ; - Anémie ; - Hypersensibilité ; - Neuropathie périphérique ; - Sensations vertigineuses, céphalées ; - Dysgueusie ; - Troubles de la vision ; - Décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine, uvéite ; - Dysfonction ventriculaire gauche ; - Hémorragies ; - Hypertension ; - Maladie thromboembolique veineuse ; - Douleur abdominale ; - Diarrhée ; constipation, colite ; - Vomissements, nausées ; - Hyperkératose, rash, sécheresse cutanée, prurit ; - Alopécie ; - Photosensibilité ; - Dermatite acnéiforme ; - Erythrodysesthésie palmo-plantaire ; - Arthralgies, troubles musculaires/myalgies ; - Douleurs aux extrémités ; - Insuffisance rénale ; - Fièvre ; - Œdème périphérique ; - Fatigue. 	<p>Effets du binimétinib sur d'autres médicaments :</p> <p>C'est un inducteur potentiel de CYP1A2 : prudence lorsqu'il est associé à des substrats sensibles (tels que la duloxétine ou la théophylline).</p> <p>C'est aussi un inhibiteur faible de l'OAT3 : prudence lorsqu'il est associé à des substrats sensibles (tels que la pravastatine ou la ciprofloxacine).</p> <p>Effets d'autres médicaments sur le binimétinib :</p> <p>Il est principalement métabolisé via glycurono-conjugaison médiée par UGT1A1. Il est peu probable que l'étendue des interactions médicamenteuses médiées par l'UGT1A1 soit cliniquement pertinente ; toutefois, comme cela n'a pas été évalué dans une étude clinique formelle, les inducteurs de l'UGT1A1 (comme la rifampicine et le phénobarbital) et les inhibiteurs (comme l'indinavir, atazanavir, sorafénib) doivent être administrés avec prudence.</p> <p>Alors que l'encorafénib est un inhibiteur relativement puissant et réversible de l'UGT1A1, aucune différence au niveau de l'exposition au binimétinib n'a été observée du point de vue clinique lors de l'administration concomitante du binimétinib et de l'encorafénib.</p> <p>Les inducteurs des enzymes CYP1A2 (tels que la carbamazépine et la rifampicine) et les inducteurs du transport de la Pgp (tels que le millepertuis ou la phénytoïne) peuvent réduire l'exposition au binimétinib, ce qui pourrait diminuer son efficacité.</p>

PARTIE IV : LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

IV. Rôle du pharmacien d'officine

A. Un rôle préventif : la photoprotection

La photoprotection désigne la protection contre les rayons UV du soleil afin de limiter leur pénétration dans les cellules et donc leur endommagement (dommages photo-induits de l'ADN, vieillissement...). On ne parlera ici que de la photoprotection externe qui regroupe des moyens à la fois physiques (vêtements, accessoires) et chimiques (Produits de Protection Solaire = PPS) (67). En effet, aucune photoprotection interne n'a démontré scientifiquement son efficacité dans la photoprotection.

1. Les produits de protection solaires : PPS

Un PPS est un produit cosmétique qui doit répondre en Europe à la réglementation CE 1223/2009. Il est destiné à être appliqué sur la peau pour la protéger du rayonnement UV en absorbant et/ou réfléchissant ce rayonnement.

D'après l'ANSM, un PPS doit répondre à différentes caractéristiques pour être conforme et efficace : (68)

• **Fournir un SPF (Sun Protection Factor ou FPS = Facteur de Protection Solaire) minimum de 6.**



Qu'est-ce que le FPS ?

Le nombre FPS indique le temps que le rayonnement UV du soleil prendrait pour engendrer un coup de soleil lorsque l'on utilise le produit de manière adéquate (sur toutes les parties exposées et en quantités suffisantes) par rapport à la durée sans PPS. Il représente le rapport entre le temps requis pour que les rayons UV produisent un coup de soleil avec et sans PPS. Un FPS de 50 indique que l'on peut, en théorie, s'exposer au soleil 50 fois plus longtemps sans avoir de coup de soleil. Un FPS 50 permet à environ 2% des rayons UVB d'atteindre la peau alors qu'un FPS de 30 laisse passer environ 3% de ces rayons. Cela peut sembler une petite différence mais le SPF 30 permet à 50% de rayonnements UV de plus d'atteindre la peau qu'un SPF 50.

Il existe différents SPF autorisés : (8)

- SPF 6-10 = protection faible
- SPF 15-20-25 = protection moyenne
- SPF 30-50 = haute protection
- SPF 50+ = très haute protection

- Assurer une protection UVA minimale équivalente à 1/3 du SPF indiqué sur l'étiquetage
- Couvrir les UVA les plus longs, ce qui correspond à une longueur d'onde critique minimale de 360 nm.

Plusieurs règles sont primordiales pour garantir une efficacité optimale des PPS :

- Adaptation au phototype : pour qu'un PPS soit efficace, il doit être adapté au phototype. Les peaux claires doivent absolument se protéger si elles s'exposent car elles ont un risque beaucoup plus élevé de développer un cancer de la peau que les peaux foncées.

- Adaptation aux conditions d'exposition : plus l'ensoleillement est intense, plus il est recommandé de se protéger du soleil avec un indice élevé, car les risques à court et à long termes dépendent de la durée de l'exposition et de la puissance du soleil. Il est recommandé d'utiliser un écran solaire à large spectre résistant à l'eau avec un FPS de 30 ou plus pour toute activité de plein air prolongée.

Exposition modérée	☀	Vue au grand air
Exposition importante	☀☀	Plages, activités extérieures longues
Exposition extrême	☀☀☀	Glaciers, tropiques

Figure 22 : Conditions d'exposition solaire (74)

	☀	☀☀	☀☀☀
Phototype I Sujet extrêmement sensible au soleil	Haute Protection (SPF 30-50) UVA	Très Haute Protection (SPF 50+) UVA	Très Haute Protection (SPF 50+) UVA
Phototype II Sujet sensible au soleil	Moyenne Protection (SPF 15-20-25) UVA	Haute Protection (SPF 30-50) UVA	Très Haute Protection (SPF 50+) UVA
Phototypes III et IV Sujet à peau intermédiaire	Faible Protection (SPF 6-10) UVA	Moyenne Protection (SPF 15-20-25) UVA	Haute Protection (SPF 30-50) UVA
Phototype V et VI Sujet à peau assez résistante	Faible Protection (SPF 6-10) UVA	Faible Protection (SPF 6-10) UVA	Moyenne Protection (SPF 15-20-25) UVA

Figure 23 : Photoprotection en fonction du phototype et des conditions d'exposition (74)

- La quantité appliquée : doit se rapprocher de 2 mg/cm^2 qui est la quantité qui sert pour définir le SPF étiqueté (environ deux cuillères à soupe).
- La régularité des applications : environ toutes les deux heures et à renouveler après un bain, une activité physique, une sudation intense (68).

Les PPS sont souvent composés d'une association de :

- Filtres chimiques qui absorbent certaines longueurs d'ondes du spectre solaire ;
- Et/ou de filtres minéraux (anciennement appelés les « écrans solaires ») qui vont réfléchir la lumière.

a) Les filtres chimiques

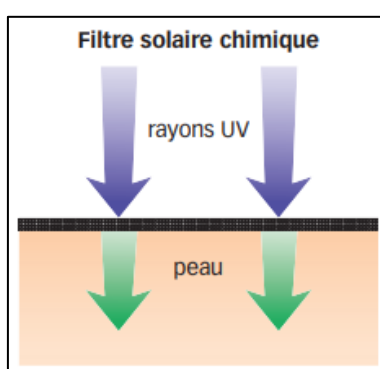


Figure 24 : Pénétration des filtres chimiques dans l'épiderme (75)

Les filtres chimiques (ou organiques) sont composés de molécules organiques de synthèse lipophiles ou hydrophiles qui pénètrent dans l'épiderme et absorbent les UV au niveau de leur cycle benzénique les faisant passer à un état énergétique d'excitation. L'énergie accumulée est ensuite restituée sous forme de chaleur ou par un rayonnement de fluorescence (69).

Selon leur spectre d'absorption, ils protégeront plus ou moins contre les UVA ou les UVB.

Il existe aujourd'hui 25 filtres solaires chimiques autorisés :

Camphor benzalkonium Methosulfate, Homosalate, Benzophenone-3 (Oxybenzone, BP-3, BZ-3), Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid (Ensulizole), Terephthalylidene, Dicapmor Sulfonic Acid (Ecamsul ou Meroxyl SX), Butyl Methoxydibenzoylmethane (Avobenzone), Benzylidene Camphor Sulfonic Acid, Octocrylene, Polyacrylamidomethyl, Benzylidene Camphor, Ethylhexyl Methoxycinnamate (Octinoxate), PEG 25-PABA, Isoamyl p-Methoxycinnamate, Ethylhexyl Triazone (Octyl Triazone), Drometrizole Trisiloxane (Meroxyl XL), Diethylhexyl Butamido Triazone, 4-Methylbenzylidene Camphor (4-MBC), Ethylhexyl Salicylate ou Octyl Salicylate (Octisalate), Ethylhexyl Dimethyl PABA ou Octyl Dimethyl PABA (Padimate O), Benzophenone-4, Benzophenone-5 ou Sulisobenzone, Methylene Bis-Benzotriazolyl Tetra-methylbutylphenol (Trinosorb M), Disodium Phenyl

Dibenzimidazole Tetrasulfonate, Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine (Trinosorb, Bemotrizinol), Polysilicone-15, Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate (70).

A noter que certains de ces filtres sont jugés potentiellement dangereux notamment les Benzophénones, les dérivés du Benzylidène Camphre, l'Homosalate, les dérivés du PABA, les Cinnamates et l'Avobenzone (71).

Les filtres chimiques possèdent des avantages mais aussi des inconvénients :

(+) Avantages	(-) Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Texture fluide et agréable, ne colle pas et ne laisse pas de traces blanches sur la peau. 	<ul style="list-style-type: none"> • Efficace 30 minutes après l'application ; • Photodégradation ; • Durée de vie limitée ; • Peut provoquer une allergie ou une intolérance ; • Peut constituer un perturbateur endocrinien ; • Impact écologique, notamment sur les océans, les molécules anti-UV tuant les micro-algues contenues dans les tissus coralliens.

b) Les filtres minéraux

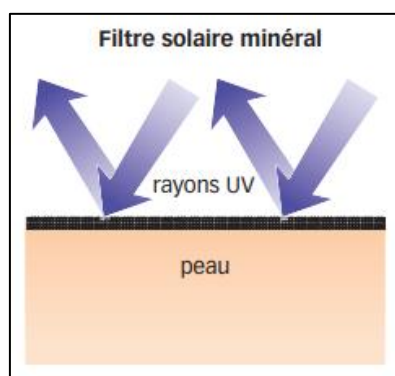


Figure 25 : Réfléchissement des UV par les filtres minéraux sur l'épiderme (75)

Les filtres minéraux (ou physiques), en revanche, ne pénètrent pas l'épiderme donc sont efficaces dès l'application. Ils se déposent en surface de la peau pour réfléchir les rayons UV, comme un écran à fort pouvoir couvrant. Contrairement aux filtres chimiques, ils apportent une protection sur tout le spectre UV en formant une fine couche protectrice qui s'interpose entre le soleil et la peau. Leur action est donc purement physique. Il y a deux filtres minéraux

autorisés : l'oxyde de zinc (ZnO) et le dioxyde de titane (TiO₂) qui ont l'avantage d'être très bien tolérés par les peaux les plus sensibles (69). Cependant, il faut cependant faire attention à ces filtres minéraux lorsque qu'ils sont sous forme de nanoparticules. En effet, afin de corriger la texture pâteuse et l'aspect blanchâtre sur la peau laissé par ces écrans minéraux, le dioxyde de titane et l'oxyde de zinc sont souvent réduits à l'état nanométrique pour rendre le produit plus fluide et transparent. Peu d'études sur les effets toxicologiques des nanomatériaux chez l'homme ont été réalisées. Cependant, il subsiste un doute sur deux types de risques :

- Une réactivité cellulaire et tissulaire particulière en rapport avec leur petite taille ;
- Un risque de passage de barrières physiologiques, comme la peau ou la barrière pulmonaire.

L'ANSM recommande par conséquent d'éviter l'utilisation de produits contenant des nanomatériaux sur une peau abîmée, mais également sous forme de spray, d'aérosol ou de poudre. Dans ces cas-là en effet, il y a risque d'absorber ces molécules nanoscopiques par les voies respiratoires. Lorsque les filtres solaires minéraux sont présents sous cette forme, le mot « NANO » doit être indiqué après le nom du filtre dans la liste des ingrédients du produit solaire.

(+) Avantages	(-) Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Efficace dès l'application. • Peu allergisant. • Pas de photodégradation. 	<ul style="list-style-type: none"> • Peut laisser des traces blanches sur la peau. • Peut comporter des nanoparticules controversées.

2. Autres conseils de photoprotection

Le pharmacien doit pouvoir conseiller les personnes en fonction de toutes les caractéristiques précédemment citées. Il faudra également prendre en compte les éventuels antécédents de réactions allergiques ou photo-allergiques : nécessité de lire la composition qualitative du produit afin de déceler la présence éventuelle de la substance à l'origine de ces réactions.

La vente d'un PPS doit s'accompagner de conseils généraux de l'exposition solaire :

- Eviter les expositions entre 12 et 16h l'été ;
- Limiter son exposition même si l'on se protège car les PPS ne protègent pas à 100% des UV ;
- Bannir les cabines UV ;
- Utiliser une protection vestimentaire (t-shirt à tissage serrés ou anti-UV...) ainsi que des accessoires (lunettes de soleil, chapeau à larges bords...)
- Attention aux substances photosensibilisantes s'il y a exposition solaire (certains antibiotiques, anti-inflammatoires...) (72).

B. La prise en charge d'un patient atteint de mélanome

1. Guide pratique de l'entretien pharmaceutique d'un patient sous bithérapie Dabrafénib/Tramétinib

Les thérapies ciblées font communément partie de ce que l'on appelle les « chimiothérapies orales ». Leur prescription est hospitalière mais la délivrance se fait ensuite à l'officine de ville. Les patients devront donc être autonomes à l'extérieur de l'hôpital. La pharmacie clinique, centrée sur le patient, personnalisée est essentielle.

Les pharmaciens hospitaliers ont un rôle capital dans la mise en place du traitement. Ils participent aux réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP) qui permettent d'établir la stratégie thérapeutique puis réalisent une consultation pharmaceutique initiale de traitement reconnue financièrement et qui va avoir différents objectifs : notamment d'établir une étude approfondie du traitement complet et des habitudes alimentaires du patient et de lui expliquer le traitement et ses particularités afin d'optimiser l'observance.

A la suite de cet entretien initial à l'hôpital avec le patient et après son accord, le pharmacien hospitalier prendra contact avec le pharmacien de l'officine où le patient se rendra régulièrement pour chercher son traitement. Au cours de cet échange, les pharmaciens feront le point sur les posologies et les traitements habituel et occasionnel du patient. Le pharmacien hospitalier pourra également transmettre différentes informations notamment des fiches d'informations sur les thérapies orales qui pourront être utiles au pharmacien d'officine lors de la dispensation (73).

Ces entretiens pharmaceutiques sont réalisés sur les mêmes principes en officine de ville. Ils ont vu le jour suite à la loi HPST (Hôpital-Patients-Santé-Territoires) de juillet 2009 et la convention nationale de janvier 2012 qui ont marqué la volonté des pouvoirs publics de renforcer le rôle du pharmacien dans l'accompagnement des patients, notamment au travers de nouvelles missions élargies et d'une évolution de son mode de rémunération. Aujourd'hui, ces entretiens en officine ne sont rémunérés que pour l'asthme et les anticoagulants oraux directs (AOD). Mais ils seront normalement reconnus financièrement en ville d'ici Décembre 2020 pour les patients atteints de cancer et traités par chimiothérapies orales. (74).



Comment se déroule un entretien pharmaceutique ?

Guide pratique dans la prise en charge d'un patient atteint de mélanome à l'officine traité par la bithérapie la plus courante :

Dabrafénib (Tafinlar®) / Tramétinib (Mekinist®)

Il s'agit d'un échange entre le patient (éventuellement accompagné d'une personne de son entourage) et le pharmacien pendant environ 30 minutes. Cet échange devra aborder différents points qui guideront l'entretien (75).

a) **Faire connaissance avec le patient et présenter le traitement**

Premièrement, nous devons nous présenter : nom, fonction, mission (le patient ne nous connaît pas forcément et nous devons le mettre en confiance).

Il convient de se placer à hauteur du patient, à une distance satisfaisante pour être compris et entendu (Eviter le face à face et préférer un positionnement ouvert, à côté du patient à 45°).

Il faut choisir un endroit calme (à l'officine le lieu privilégié est l'espace de confidentialité).

Nous lui expliquons aussi que l'on sera amené à prendre des notes pendant l'entretien mais que cela n'entrave pas notre écoute et l'on insistera sur le respect de la confidentialité médicale. Pendant cette phase de rencontre, il faudra s'assurer de la capacité du patient à participer à l'entretien (absence de démence, troubles cognitifs, barrières de langage majeures, impossibilité de communiquer...).

Il sera essentiel de présenter le traitement (même si le patient le prend depuis plusieurs semaines déjà) : ici la bithérapie dabrafénib/tramétinib (la connaissance du traitement est primordiale pour favoriser l'observance). Nous poserons des questions au patient afin de voir s'il suit et s'il connaît son traitement. Le mieux étant de poser des questions ouvertes puis des questions plus orientées si l'on veut des précisions.

- Rappel sur les posologies : « Combien d'unités de chaque médicament prenez-vous par jour ? »

→ Le dabrafénib se prendra 2 fois par jour (les doses dépendent des prescriptions mais vont de 50 à 75 mg par comprimé ou de 75 à 150 mg par prise) et le tramétinib associé se prendra 1 seule fois par jour (les doses vont de 1 à 2 mg).

- Modalités d'administration : « A quels moments de la journée prenez-vous le traitement ? »

→ Pour les deux médicaments : la prise se fait à jeun, en dehors des repas (1 heure avant ou 2 heures après un repas). Les comprimés/gélules doivent être avalés entiers avec un verre d'eau, sans être écrasés, ni coupés, ni dispersés. Prise à la même heure, tous les jours, week-end compris.

- Conduite à tenir en cas d'oubli : « Savez-vous comment faire pour poursuivre le traitement en cas d'oubli ? »

→ Pour le dabrafénib : En cas d'oubli, la dose peut être rattrapée jusqu'à 6 heures avant la prochaine dose.

→ En ce qui concerne le tramétinib : la dose peut être prise jusqu'à 12 heures avant la dose suivante.

En cas de vomissement, ne pas prendre de dose supplémentaire. La dose prescrite suivante doit être prise au moment habituel (76).

b) Etablir la liste des traitements/Repérer les problèmes pharmacothérapeutiques/ Evaluer le comportement du patient en lien avec sa qualité de vie

Nous allons recueillir la liste des produits de santé pris et à prendre par le patient qu'ils soient prescrits ou non (automédication, compléments alimentaires, phytothérapie, dispositifs médicaux...).

« Prenez-vous des compléments alimentaires ? », « Utilisez-vous la phytothérapie ? », « Achetez-vous des produits de santé sur internet ? » ...

Ceci va nous permettre de réaliser une expertise pharmaceutique complète et de repérer les éventuels problèmes pharmacothérapeutiques :

Cette analyse donne lieu éventuellement à des conseils lors de l'entretien notamment des conseils concernant les interactions médicamenteuses. En effet, dans le cadre d'une bithérapie dabrafénib/tramétinib, nous pouvons expliquer au patient que certains médicaments peuvent augmenter (inhibiteurs puissants du CYP 2C8 et du CYP 3A4) ou diminuer (inducteurs puissants du CYP 3A4 et 2C8) l'efficacité du dabrafénib et que ce dernier peut également entraîner un échec thérapeutique de certains médicaments (métabolisés par le CYP 2B6, 2C9, 2C19, 3A4, antiacides, IPP, pansements gastro-intestinaux ou encore anti-H2) en diminuant leurs concentrations plasmatiques.

De même si le patient utilise la phytothérapie, nous pourrions évoquer le fait que certaines plantes ou aliments peuvent interagir avec le traitement en augmentant (inhibiteur du CYP 3A4 : comme le jus de pamplemousse) ou diminuant (inducteur du CYP 3A4 : comme le millepertuis) sa concentration plasmatique.

En ce qui concerne le tramétinib, nous expliquerons au patient que certains médicaments vont agir sur sa concentration plasmatique en l'augmentant (inhibiteurs de la P-gP) pouvant majorer les effets indésirables.

De plus, le tramétinib pourra avoir des effets sur d'autres médicaments notamment avec les substrats du transporteur BCRP au niveau intestinal qui sera inhibé par le tramétinib entraînant une augmentation possible des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables des substrats.

Enfin, il faudra faire attention aux produits de phytothérapie pouvant favoriser une hypertension (comme le ginkgo biloba) ou favorisant une hémorragie (comme l'ail).

Il faudra lui rappeler de nous prévenir avant toute nouvelle automédication.

Il est important également d'évaluer le comportement du patient en lien avec sa qualité de vie : vérifier si le plan de prise est adapté à son mode de vie (activités, habitudes alimentaires). Nous donnons des astuces pour que le traitement s'adapte au patient et pas l'inverse : il faut prendre en compte les particularités du quotidien de chaque patient afin que les prises médicamenteuses soient les moins contraignantes possible et l'observance optimale.

« Quelle est votre journée type ? » (Heures de lever, petit-déjeuner, déjeuner et dîner ?)

« Quelles sont vos habitudes alimentaires ? » ...

Nous pourrons ainsi vérifier avec le patient que son plan de prise lui convient après plusieurs jours/semaines de prise et éventuellement le modifier en concertation avec les professionnels de santé qui l'ont établi à l'hôpital.

L'objectif de cette étape est finalement d'évaluer l'adhésion médicamenteuse du patient.

c) Améliorer la gestion des effets indésirables

Nous l'avons vu précédemment, les thérapies orales sont très prometteuses et bien que la tolérance générale soit bonne, elles peuvent engendrer des effets indésirables qui devront être pris en charge.

La terminologie NCI (National Cancer Institute) CTCAE (Common Terminology Criteria For Adverse Events) V4.0 (Version 4) est une terminologie descriptive pouvant être utilisée pour la déclaration des événements indésirables (EI). Une échelle de grade (ou sévérité) est fournie pour chaque terme et fait référence à la sévérité de l'EI.

Le CTCAE est divisé en 5 grades, chacun ayant une description médicale unique et ce, pour chaque terme, basée sur les grandes lignes suivantes :

- Grade 1 : Léger, asymptomatique ou symptômes légers, diagnostic à l'examen clinique uniquement, ne nécessitant pas de traitement.
- Grade 2 : Modéré, nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif, interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.

(Les activités instrumentales de la vie quotidienne font référence à la capacité à préparer ses repas, faire les courses (alimentation, vêtements), utiliser un téléphone, gérer son argent...).

- Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital, indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation, invalidant, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.

(Les activités élémentaires de la vie quotidienne font référence à la capacité de faire sa toilette, de s'habiller et se déshabiller, manger seul, aller aux toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité).

- Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital nécessitant une prise en charge en urgence.

- Grade 5 : Décès lié à l'EI (77).

Dans le cadre du traitement du mélanome par bithérapie dabrafénib/tramétinib, les EI sont majoritairement des effets de grades 1 et 2 donc d'intensité légère à modérée qui peuvent généralement être pris en charge en ville (circuit médecin traitant-pharmacie) sans passer par l'hôpital. En tant que pharmaciens, nous devons donner des conseils aux patients afin d'éviter le passage vers des effets de grades 3 ou plus. En effet, en cas d'EI de grades 3 et 4, une prise en charge hospitalière est nécessaire : en semaine, nous appellerons l'oncologue pour que le patient soit pris en charge rapidement, et si c'est le week-end ou que l'oncologue est absent, nous appellerons directement le 15 (SAMU) pour que le patient soit emmené au plus vite dans un cadre hospitalier (il est utile lors de l'appel de préciser son état et ses traitements ainsi que le service où il est pris en charge habituellement pour qu'il y soit conduit si possible et qu'il ne soit pas amené aux urgences qui ne sont pas un lieu adapté à ces patients déjà fragilisés par leurs traitements).

Au cours de l'échange avec le patient, nous allons identifier les éventuels EI :

« Tolérez-vous bien votre traitement ? », « Quel est l'impact des EI sur votre qualité de vie ? », « Quels symptômes ressentez-vous ? » ...

Puis, nous allons essayer de donner des clés pour prévenir ces effets EI : indiquer les modalités particulières de prise / règles hygiéno-diététiques permettant de prévenir et de limiter les EI. Enfin, nous expliquerons la conduite à tenir en cas de survenue : marche à suivre (consultations, urgences, prise d'un traitement correcteur, alternatives médicamenteuses ou non médicamenteuses éventuelles, modification de galénique...).

Ici, nous allons voir les EI qui surviennent le plus souvent sous cette bithérapie :

Nausées et vomissements :

Nausée : Trouble caractérisé par une sensation d'écœurement et/ou l'envie impérieuse de vomir

Grade 1 = perte de l'appétit sans modification des habitudes alimentaires.

Grade 2 = diminution des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition (77).

Vomissement (exceptionnels) : Trouble caractérisé par l'acte réflexe de rejeter le contenu de l'estomac par la bouche.

Grade 1 = 1-2 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24h.

Grade 2 = 3-5 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24h (77).

Prévention
<ul style="list-style-type: none">▪ Eviter certaines odeurs déclenchant des nausées ou vomissements : aliments à fortes odeurs ou chauds (conseiller de consommer des aliments à température ambiante), parfums entêtants, fumée de tabac... ;▪ Fractionner les repas, manger des petites quantités en prenant son temps, favoriser les aliments légers et faciles à digérer (potages, viandes maigres...) et limiter les aliments pouvant aggraver les nausées (gras, épicés...).▪ Eviter de sauter des repas et de rester l'estomac vide ;▪ Ne pas s'allonger immédiatement après un repas (attendre 1h) ;▪ Limiter le stress et pratiquer une activité physique adaptée (marche par exemple) ou relaxante (yoga, méditation) si possible et s'aérer.
Traitement : Règles hygiéno-diététiques (RHD) et médicaments
<ul style="list-style-type: none">• Au niveau des RHD, on propose les mêmes que pour la prévention et on conseillera de boire très régulièrement tout au long de la journée. Entre les repas, possibilité de consommer certaines boissons appréciées comme les infusions, le thé...• Après les vomissements, bien se rincer la bouche et éventuellement utiliser un bain de bouche.• En général ces troubles sont traités par : Aprépitant, Granisétron, Ondansétron, Palonosétron, Tropisétron, Métoclopramide, Dompéridone.

Diarrhées :

Trouble caractérisé par la survenue fréquente de selles liquides.

Grade 1 = augmentation de 4 ou moins du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; Légère augmentation des volumes de stomie par rapport à l'état initial.

Grade 2 = augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; Augmentation modérée des volumes de stomie par rapport à l'état initial. Ici, même si c'est un grade 2, un avis de l'oncologue est quand même nécessaire et le traitement suspendu si besoin (77).

Prévention
<ul style="list-style-type: none">▪ Éviter certains aliments tels que les fibres en trop grande quantité, les fruits et légumes crus, les céréales, le café, les boissons glacées, le lait ou l'alcool ;▪ Privilégier les féculents (riz, pâtes, pommes de terre...), et certains aliments comme les carottes, les bananes, la compote de pomme...▪ Boire au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, cola, bouillons, boissons gazeuses).
Traitement : RHD et médicaments
<ul style="list-style-type: none">• L'alimentation doit être poursuivie avec les mêmes conseils hygiéno-diététiques que pour prévenir les diarrhées.• Prébiotiques/Probiotiques afin de restaurer la flore intestinale (Lactibiane® du laboratoire Pileje®...);• Traitement antidiarrhéique standard de première intention avec un ralentisseur du transit intestinal = Lopéramide (Imodium®) ;• En cas d'inefficacité : les antisécrétoires, tels que le Racécadotril (Tiorfan®, Tiorfanor®) peuvent être envisagés. L'association de ces derniers avec le lopéramide est envisageable.• Il existe aussi des pansements gastriques tels que la diosmectite (Smecta®) à prendre à 2h de distance des médicaments par voie orale pour ne pas gêner leur absorption.

Fièvre non infectieuse :

Trouble caractérisé par une élévation de la température corporelle au-dessus de la limite supérieure de la normale.

C'est un EI fréquent sous dabrafénib et encore plus quand il est associé au tramétinib.

Prévention
▪ Pas de moyen de prévention, néanmoins si le patient nous rapporte un épisode fébrile, il est recommandé de le diriger vers son médecin car il faut écarter une fièvre infectieuse. Le médecin lui fera alors faire un bilan biologique.
Traitement : RHD et médicaments
Une fois que la cause infectieuse est écartée, le patient sera traité en fonction de sa température : <ul style="list-style-type: none">• Température < 38,5 °C : paracétamol systématique jusqu'à 4gr/jour.• Température ≥ 38,5°C : idem et interruption provisoire du traitement anticancéreux ou réduction de dose.

Il est important d'évoquer certains EI rares mais grave : par exemple la toxicité pulmonaire qui est très rare mais qui contre-indique le traitement par la suite : en cas de toux sèche sans syndrome inflammatoire ni infectieux associé (et sans métastases pulmonaires) : peut-être une pneumopathie interstitielle, contacter rapidement l'oncologue.

● Affections de la peau et du tissu cutané :

Les EI cutanés sont les troubles les plus fréquents et une surveillance dermatologique mensuelle pendant les six premiers mois de traitement puis régulièrement est conseillée (78).

Des conseils généraux peuvent réduire le risque et la gravité des EI cutanés :

- Hydratation cutanée (surtout après la douche où les pores sont plus dilatés) ;
- Eviction des produits asséchants et irritants ;
- Eviter l'eau trop chaude ou trop froide, les bains ou douches prolongés, respecter le pH de la peau de 4-5 (syndets, pains surgras sans savon et sans parfum) ;
- Eviter les frottements (se tamponner la peau délicatement lors du séchage) et les microtraumatismes (bricolage, jardinage, randonnées...) ;
- Ne jamais oublier la photoprotection (même s'il y a des nuages et un temps voilé).

Syndrome « main-pied » ou syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire :

Trouble caractérisé par une rougeur, une gêne marquée, un gonflement et des picotements dans les paumes des mains ou la plante des pieds.

Très fréquent dès 2-4 semaines de traitement.

Grade 1 = Modifications légères de la peau ou dermatite légère (ex : érythème, œdème ou hyperkératose) sans douleur.

Grade 2 = Modifications cutanées (ex : exfoliation, bulles, saignements, œdèmes ou hyperkératose) avec douleur ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne (77).

Prévention

- Surveillance accrue des pieds, pédicures et soins des pieds réguliers avec traitements préventif des zones d'hyperkératose :
 - Ponçage des zones de callosités après avoir ramollie la peau dans de l'eau chaude puis émoullent (environ tous les 10 jours si besoin) ;
 - Topiques kératolytiques à base d'urée de 20-40% (1x/j) ou crème à base de vaseline salicylée 5-15% (1x/semaine) ;
- Eviter les bains de pieds (privilégier les douches à l'eau tiède/froide et non chaude) ;
- Eviter la macération des pieds, les produits lavants agressifs (les choisir hypoallergéniques, sans parfum, sans savon), les frottements (gant, fleur de douche, serviette) ;
- Hydrater 1 à 2 fois par jour sur une peau propre et sèche ;
- Porter des chaussures confortables, des chaussettes et gants épais en coton ;
- Gants pour la vaisselle et si autres activités risquant des microtraumatismes (jardinage...) ;
- Eviter, les travaux manuels à répétition, les activités traumatisantes pour les pieds, les chocs, l'exposition au soleil (photoprotection obligatoire).

Traitements : RHD et médicaments

- Tout au long du traitement, respecter les règles de prévention pour minimiser la gravité ;
- Mettre les mains et/ou les pieds au contact du froid : eau froide (puis à l'air libre si possible pour les sécher sans les agresser), sacs de glace ;
- Semelle de gel froid pour les pieds.

Le traitement est fonction du grade et du type de syndrome :

GRADES			
1	2		
- Crèmes émoullientes (ex : Dexeryl®, Lipikar®) - Crèmes kératolytiques à l'urée (Ex : Xerial® 30 ou 50, Akerat-S®)	- Antalgiques, - Gels anti-brulure, - Emoullients sous occlusion nocturne ; - Dermocorticoïdes classe III et IV (ex : Diprosone®, Dermoval®, Diprolène®)		
Syndrome			
Hyperkératosique	Inflammatoire	Associée	Bulleuse
- Modérée : émoullients quotidiens kératolytiques à l'urée ; - Sévère : acide salicylique + vaseline officinale.	Dermocorticoïde classe III : Diprosone® sous pansement occlusif ; (Pommade si sec, crème si humide). Jamais d'urée.	(=Hyperkératosique + inflammatoire) Alternner le traitement 1j/2.	Perçage aseptique si douleur. Respect du toit de la bulle.

Folliculite :

La folliculite est une infection des follicules pileux profonds ou superficiels (Eruptions dans les 15ers jours de traitement).

Grade 1 = Eruption papulopustuleuse couvrant moins de 10% de la surface corporelle sans symptômes associés.

Grade 2 = Eruption papulopustuleuse avec prurit, desquamation couvrant moins de 50% de la surface corporelle (79).

Prévention
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Toilette avec pain ou gel surgras sans savon type Atoderm®, Lipikar® ; ▪ Douche rapide à l'eau tiède ou froide ; ▪ Bonne hydratation orale et cutanée avec un émoullient non comédogène (ex : Dexeryl 2 fois par jour)

- Ne pas utiliser de topiques ou cosmétiques comédogènes ou contenant du parfum ou de l'alcool ;
- Photoprotection (éviter l'exposition dans la mesure du possible, si exposition : crème à base de filtres minéraux).

Traitements : RHD et médicaments

Grade 1 =	Grade 2 =
<p>Pas de traitement ou alors traitement uniquement local :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antibiotiques locaux (Erythromycine, Clindamycine, Métronidazole 1 fois par jour) • Antiseptique (Cu/Zn : Dalibour) • Crèmes émollientes 	<ul style="list-style-type: none"> • Doxycycline 100 mg par jour (effet anti-inflammatoire mais attention photosensibilisant) • Dermocorticoïdes d'activité forte (Betneval® 1 fois par jour) • Peroxyde de benzoyle (Cutacnyl® 1 fois par jour le soir) kératinolytique + sébostatique + ATB • Si prurit : antihistaminique de 2^{ème} génération (ex : Aerius® (Desloratadine) ou Xyzall® (Lévocétirizine)) • Si atteinte du visage : préparation érythromycine, glycérine, excipient hydrocrème • Si atteinte du dos : érythromycine lotion (Eryfluid) = anti-inflammatoire. • Fucidine ou Mupirocine pour limiter les infections à <i>S. aureus</i>. <p>En complément, on proposera :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Crèmes anti-rougeurs (ex : Roséliane®, Créaline®) - Maquillage non comédogène pour camoufler les boutons et rougeurs (ex : fonds de teint Couvrance®, Toleriane®, Dermablend®).

Paronychie :

Infection/Inflammation des ongles et de leur périphérie

Prévention
<ul style="list-style-type: none">▪ Entretien régulier des ongles : les limer régulièrement pour les garder courts et propres (<i>ne pas les ronger</i>), rendez-vous chez le podologue si besoin ;▪ Protection des doigts de la main avec des gants doublés de coton pour les travaux ménagers ainsi que le bricolage ou le jardinage ;▪ Chaussures confortables et larges ;▪ Bains de pieds ou doigts avec de la bétadine® moussante.
Traitements : RHD et médicaments
<ul style="list-style-type: none">• Pour réduire les manifestations unguéales et péri-unguérales : solution filmogène anti-UV (ex : Evonail®) à appliquer sur l'ongle et le pourtour 1x/j pendant la chimio et jusqu'à 2 mois après l'arrêt. Enlever l'excédent par trempage dans de l'eau tiède savonneuse 1x/semaine, brosser soigneusement et bien sécher.• Pour consolider l'ongle : vernis à base de silicium et anti-UV (ex : vernis de La Roche Posay®). Enlever 1x/semaine à l'aide d'un dissolvant sans acétone. <p>Erythème péri-unguéal : Dermocorticoïdes (ex : Dermoval®)</p> <p>Granulome pyogénique : Détersion chimique par azote liquide, nitrate d'argent et Minocycline ou Doxycycline</p> <p>Fissure : Dakin® ou Bétadine® sur une compresse et crème émolliente</p> <p>Écoulement : ATB anti-staphylococcique topiques : Bactroban®, Fucidine®.</p>

Phototoxicité/Photosensibilité :

Trouble caractérisé par une augmentation de la sensibilité de la peau à la lumière. Elle est surtout due aux UVA car sous thérapie ciblée, la dose érythémateuse minimale (DEM) c'est-à-dire la plus petite dose d'UV capable d'entraîner un érythème cutané est fortement diminuée alors qu'elle reste inchangée pour les UVB (57).

Grade 1 = Erythème indolore et couvrant < 10% de la surface corporelle.

Grade 2 = Erythème sensible et couvrant 10 à 30% de la surface corporelle (77).

Prévention
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eviction solaire mais en cas d'exposition : PPS à filtres minéraux 50+ sans parfum : Avène Sunsimed®, La Roche Posay Anthelios® (Certains sont optimaux pour les patients sous thérapies ciblées car ils ont une rémanence de plusieurs heures → Crème Galderma Daylong Actinica® : liposomes rémanents pendant 8h), vêtements couvrants, accessoires (lunettes de soleil, casquette, chapeau à larges bords) ; ▪ Eviter les topiques à base d'alcool ou de parfum ; ▪ Films anti-UV sur les fenêtres des voitures, maison et bureau (pour lutter contre les UVA).
Traitements : RHD et médicaments
<ul style="list-style-type: none"> • Crèmes et gels pour traiter les brûlures (ex : Biafine®, Osmosoft®) • Hydratation de la peau avec des émollients (ex : Baume Lipikar AP®, Dexeryl®).

Alopécie ou modification de la texture des cheveux :

Trouble caractérisé par une diminution de la densité des cheveux par rapport à la normale pour un individu donné à un âge donné et une localisation donnée. La texture de cheveux peut également être modifiée (cheveux plus fins, avec des ondulations ou des frisures).

Ces modifications sont réversibles à l'arrêt ou même parfois en cours de traitement.

Grade 1 = Perte des cheveux $\leq 50\%$, non visible à distance mais visible de près ; un changement de coiffure peut s'avérer nécessaire pour masquer la perte de cheveux mais ne nécessite pas de perruque.

Grade 2 = Perte de cheveux $> 50\%$, visible ; nécessité d'une perruque pour masquer complètement la perte de cheveux ; associée à un impact psychosocial (77).

Prévention
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Couper ses cheveux régulièrement par étapes peut aider à « amortir » le choc psychologique causé par la chute des cheveux ; ▪ Utiliser un shampoing doux et neutre (ex : Extra-Doux Ducray®, ...) et éviter les shampoings trop fréquents ; ▪ Ne pas décolorer, colorer ou permanenter ses cheveux car cela peut accentuer leur chute ; ▪ L'utilisation de fer à lisser, de séchoir et autres appareils chauffants... est également déconseillée. ▪ Le choix de la brosse à cheveux doit s'orienter vers une brosse en soies douces et souples. ▪ Une nutrition équilibrée, avec un apport en fer et en vitamine E est aussi conseillée.

Traitements : RHD et médicaments

• Plusieurs accessoires peuvent être utilisés afin de camoufler la perte des cheveux du malade : Foulard, chapeau ou encore perruque (=prothèse capillaire ou chevelure de remplacement) qui est une des stratégies les plus utilisées. Il peut être conseillé de prendre rendez-vous avant de perdre ses cheveux afin que le choix de la perruque soit le plus ressemblant avec la chevelure naturelle de la personne malade. La perruque peut être remboursée par la sécurité sociale à hauteur de 350 euros (pour cela, il faut que la déclaration d'ALD24 soit faite) et également prise en charge en partie ou totalement par certaines complémentaires (80).

→ Pas de traitement efficace de l'alopecie mais cet effet est réversible à l'arrêt du traitement.

D'autres EI cutanés plus complexes et plus sévères ont été mis en évidence sous thérapie ciblée notamment l'apparition de papillomes verruqueux, de kératoacanthomes et carcinomes épidermoïdes cutanés ou encore la modification des naevus et l'apparition de mélanomes secondaires. Les patients devront donc surveiller attentivement leur peau et signaler les changements à leur dermatologue car ils nécessiteront une prise en charge rapide par chirurgie le plus souvent (57).

Nous pourrions proposer un carnet de suivi où le patient pourra noter ses effets indésirables, les problèmes qu'il rencontre, les questions à poser lors des prochains rendez-vous...

Nous pouvons aussi lui donner des fiches réalisées par des organismes spécialisés : Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) → Oncolien®, Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMEDIT). Ces résumés rappellent les éléments importants du traitement (contrôles à réaliser, effets indésirables possible, interactions médicamenteuses...). Cela évitera peut-être qu'il aille chercher sur internet et n'ait pas les bonnes sources d'informations.

En fonction du patient et de la situation et en l'absence de recommandation particulière du médecin prescripteur on pourra rappeler les examens biologiques et cliniques à réaliser si besoin :

- Surveillance de la kaliémie et de la calcémie corrigée tous les 3 mois ou en cas de facteur favorisant une hypokaliémie ;
- Dosage sérique des transaminases, phosphatases alcalines et bilirubine toutes les 4 semaines pendant 6 mois puis régulièrement ;

Si le patient est suivi au niveau cardiaque :

- Mesure régulière de la pression artérielle.

- ECG de référence puis en cas de complications cardiaques ou ajustements de dose, et mensuellement en cas de co-prescription d'un médicament allongeant le QTc.
- Chez les patients ayant une cardiopathie sous-jacente :
 - un bilan cardiaque et échographie cardiaque à 1 mois puis tous les 3 mois pendant la 1^{re} année puis régulièrement.

Tout au long de l'entretien, nous devons nous assurer que toutes les informations ou conseils dispensés lors des échanges ont bien été compris.

En fonction de ce qui a été évalué précédemment, il s'agira également de repérer, à l'aide de questions ouvertes :

- Les besoins / attentes : amélioration des symptômes, diminution des effets indésirables, adéquation du mode de vie du patient aux modalités de prise médicamenteuse, facilité de surveillance...
- Les ressources : entourage / aidants, accès aux soins, ressources financières et couverture sociale, accès à l'information, motivations...
- Les freins : moments de prise (repas, travail...), isolement, complexité du schéma thérapeutique et des modalités de prise (taille des comprimés, goût...), changement du mode de vie, coutumes, soleil, représentations, troubles de la déglutition...

L'activité doit être tracée : toute proposition pharmaceutique émise doit être consignée dans un document sous forme d'un avis ou d'un compte-rendu d'entretien et figurer dans le dossier patient afin d'être facilement consultable par l'ensemble des professionnels de santé quel que soit le support utilisé (papier ou informatique). Les informations importantes et les éventuelles actions à entreprendre doivent être transmises aux professionnels de santé intéressés (pas uniquement l'oncologue). Les outils de transmission sécurisée sont à privilégier (messagerie sécurisée, dossier médical partagé (DMP), dossier pharmaceutique (DP)...).

Le pharmacien peut mettre à disposition ses compétences pour aider le patient, ou l'orienter vers un autre professionnel plus adapté à certaines situations (assistante sociale, diététicienne, psychologue, kinésithérapeute, médecin, infirmier, associations de patients, ...).

Au terme de l'entretien, il donne un cap au patient en lui indiquant la fréquence des entretiens suivants (tous les mois par exemple) et rappelle la possibilité de téléphoner à la pharmacie pour toute information.

CONCLUSION

Le mélanome est un cancer majoritairement causé par un facteur de risque externe : le Soleil. Des campagnes de prévention ont été mises en œuvre afin d'éveiller les consciences sur les risques de l'exposition prolongée et sans protection. Elles semblent avoir plutôt bien fonctionné puisqu'on observe depuis une quinzaine d'année un ralentissement de l'incidence du mélanome.

Néanmoins, le mélanome est le cancer de la peau le plus agressif car il a un fort pouvoir métastatique. La surveillance de nouvelles lésions ou la modification de lésions préexistantes doit donc être renforcée. En effet, plus un mélanome est repéré à un stade précoce et plus les chances de guérison sont importantes.

Aujourd'hui pour traiter le mélanome, la chirurgie reste le moyen le plus efficace et suffisant si le cancer est pris en charge à temps. La radiothérapie et la chimiothérapie quant à elle ne sont quasiment plus utilisées car très peu efficaces. Elles ont laissé place à de nouveaux traitements quand la chirurgie ne suffit plus : l'immunothérapie et les thérapies ciblées. Les thérapies ciblées (notamment l'association d'un anti-BRAF et d'un anti-MEK) semblent augmenter le rapport bénéfice/risque et diminuer les résistances secondaires. La tolérance est globalement bonne puisque seul un faible nombre de patient interrompt le traitement en raison des effets néfastes. Ces thérapies ont révolutionné la prise en charge des mélanomes métastatiques et ont considérablement augmenté la durée de survie qui n'excédait auparavant pas un an avec les anciens traitements.

Le pharmacien doit profiter des nouvelles missions qui lui sont accordées avec notamment les entretiens pharmaceutiques pour démontrer sa place à part entière dans le parcours de soin du patient cancéreux. Sa mission ne doit pas s'arrêter à une simple délivrance de boîtes mais doit s'étendre à une prise en charge plus globale des patients allant de la prévention des éventuels effets indésirables aux conseils concernant les traitements.... Il doit actualiser en permanence ses connaissances en particulier sur les nouveaux traitements contre le cancer et disponibles en ville pour accompagner au mieux les patients et être légitime aux yeux de la population. C'est un professionnel de santé de proximité vers lesquels se tournent en premier lieu les patients pour des problèmes souvent bénins mais pas forcément celui vers lequel vont se diriger les patients atteints de cancer.

Dorénavant, le pharmacien peut proposer des entretiens pharmaceutiques et son expertise scientifique permet d'accompagner et de donner des clés aux patients pour améliorer leur prise en charge. Le cas du mélanome qui est en cancer en nette augmentation depuis de nombreuses années est un cas intéressant car il est aujourd'hui traité majoritairement par des thérapies orales dispensées à l'officine qui peuvent faire l'objet d'entretiens pharmaceutiques réguliers permettant d'optimiser le traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Les traitements du mélanome de la peau, collection Guides patients Cancer info, INCa, juillet 2016.
2. La peau : Structure et physiologie (2e édition ed.). 2012 Méliopoulos A, Levacher C, Robert L, Ballotti R.
3. Dezutter-Dambuyant C. Biologie de la peau humaine. Paris: INSERM; 2004. 528 p. (Séminaires d'enseignement INSERM).
4. Röcken M, Schaller M, Sattler E, Burgdorf W, Wirth J, Battistella M, et al. Atlas de poche de dermatologie. Paris: Lavoisier Médecine sciences publications; 2013. (Atlas de poche).
5. Bédane C. Le revêtement cutané. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2015. 182 p. (DFGSM 2-3).
6. Montaudié H, Bertolotto C, Ballotti R, Passeron T. Physiologie du système pigmentaire. Mélanogenèse. EMC-Dermatol. 2020;8(4):11.
7. Lambert D. Phototypes et carnation. Ann Dermatol Vénérologie. 1 mai 2007;134(5, Part 2):12-3.
8. Bédane C. Le revêtement cutané. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2015. (DFGSM 2-3).
9. Les différents types de mélanome - Vaincre le mélanome et autres cancers de la peau [Internet]. [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.vaincrelemelanome.fr/l-essentiel-sur-le-melanome/189-les-differents-types-de-melanome.html>
10. Deveza E. Mélanome. 2015 [Internet]. [cité 24 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.oncolie.fr/wp-content/uploads/2015/01/2-DEVEZA-E.-MM.diocesain.2015.pdf>
12. Baltazare.fr. Les médias parlent du SNDV : grains de beauté : comment vérifier qu'ils ne sont pas cancéreux? [Internet]. Syndicat National des Dermatologues-Vénérologues. [cité 12 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.syndicatdermatos.org/article-de-presse/grains-de-beaute-verifier-quils-ne-cancereux/>
13. Lok C, Vabres P. Dermatologie. 6e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2014. (Collèges).
14. Dermato-Info. la dermatoscopie [Internet]. dermatoinfo.fr. [cité 25 avr 2020]. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/fr/les-techniques-en-dermatologie/1%E2%80%99imagerie-cutan%C3%A9-la-dermatoscopie>
15. VIDAL - Mélanome cutané - Prise en charge [Internet]. [cité 27 avr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/4043/melanome_cutane/prise_en_charge/
16. HAS. INCA. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Mélanome cutané. 2012 [Internet]. [cité 27 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30_guide_melanome_web.pdf

17. Röcken M, Schaller M, Sattler E, Burgdorf W, Wirth J, Battistella M, et al. Atlas de poche de dermatologie. Paris: Lavoisier Médecine sciences publications; 2013. (Atlas de poche).
18. Pronostic et survie pour le mélanome - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/skin-melanoma/prognosis-and-survival/?region=on>
19. Dermato-Info. les kératoses actiniques [Internet]. dermat-info.fr. [cité 18 juin 2020]. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/fr/les-maladies-de-la-peau/la-k%C3%A9ratose-actinique>
20. Dermato-Info. les carcinomes [Internet]. dermat-info.fr. [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/fr/la-peau-des-seniors/les-carcinomes>
21. Carcinome basocellulaire - Troubles cutanés [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 18 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-cutan%C3%A9s/cancers-de-la-peau/carcinome-basocellulaire>
22. Facteurs de risque - Mélanome de la peau [Internet]. [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Facteurs-de-risque>
23. Les facteurs de risque du mélanome - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 18 juin 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/cancers/melanome-cancer-peau.html>
24. Qu'est-ce que le rayonnement ultraviolet? [Internet]. aem. 2011 [cité 18 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-soleil/qu-est-que-rayonnement-ultraviolet.html>
25. Binder-Foucard F. Belot A. Delafosse P. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1980 et 2012 : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim : Partie 1 – Tumeurs solides.
26. Defossez G. Le Guyader-Peyrou S. Uhry Z. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim : Volume 1 - Tumeurs solides.
27. Les outils pour accompagner le parcours personnalisé du patient - Parcours personnalisé du patient pendant et après le cancer [Internet]. [cité 21 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Parcours-personnalise-du-patient-pendant-et-apres-le-cancer/Les-outils>
28. VIDAL - Mélanome cutané - Prise en charge [Internet]. [cité 6 juill 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/4043/melanome_cutane/prise_en_charge/
29. Mélanome cutané : la détection précoce est essentielle [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974838/fr/melanome-cutane-la-detection-precoce-est-essentielle
30. L'exérèse élargie - Chirurgie [Internet]. [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Chirurgie/L-exerese-elargie>

31. Le curage ganglionnaire total - Chirurgie [Internet]. [cité 25 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Chirurgie/Le-curage-ganglionnaire-total>
32. ONCOLOR. Mélanome cutané. 2019. [Internet]. [cité le 16 juill 2020]. Disponible sur : <http://oncologik.fr/referentiels/rrc/melanome-cutane>.
33. La radiothérapie, comment ça marche ? | Institut Curie [Internet]. [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: <https://curie.fr/dossier-pedagogique/la-radiotherapie-comment-ca-marche>
34. Effets secondaires de la radiothérapie - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/radiation-therapy/side-effects-of-radiation-therapy/?region=qc>
35. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - Autres cancers - Mélanome - Traitements - La chimiothérapie [Internet]. [cité 16 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/autres-types-de-cancers/melanome/traitements/la-chimiotherapie.html/>
36. Quéreux G, Brocard A, Dréno B. Dacarbazine : Déticène®. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 déc 2007;134(12):1001-3.
37. Guillot B. Chimiothérapie et immunothérapie du mélanome. Éditions Espaces 34; 2006. (Collection Espace Science).
38. VIDAL - Fotémustine [Internet]. [cité 16 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/1548/fotemustine/>
39. HAS. Commission de la transparence. Avis 9 juillet 2014. MUPHORAN, poudre et solution pour usage parentéral à diluer (perfusion) [Internet]. [cité 16 juill 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-07/muphoran__reeval_liste_en_sus_avis_2_ct13566_2014-07-31_16-43-7_943.pdf
40. Notice patient - DACARBAZINE MEDAC 500 mg, poudre pour solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 juill 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69983777&typedoc=N>
41. Guillot B. Chimiothérapie et immunothérapie du mélanome. Montpellier: Éditions Espaces 34; 2006. (Collection Espace Science).
42. Immunothérapie des cancers [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/immunotherapie-cancers>
43. Les anticorps monoclonaux - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/biotherapie-biosimilaire/anticorps-monoclonaux.html>
44. Bristol-Myers. Monographie de YERVOY* (ipilimumab pour injection) [Internet]. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: https://www.bms.com/assets/bms/ca/documents/productmonograph_fr/YERVOY_FR_PM.pdf

45. Immunothérapie : mode d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique [Internet]. [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action>
46. Monestier S. Mélanome : effets indésirables des traitements innovants. *Oncologie*. 1 janv 2018;20.
47. VIDAL - YERVOY 5 mg/ml sol diluer p perf - Interactions [Internet]. [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/yervoy-108942-interactions.htm>
48. VIDAL - KEYTRUDA 50 mg pdre p sol diluer p perf - Effets indésirables [Internet]. [cité 21 juill 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/keytruda-160195-effets_indesirables.htm
49. KEYTRUDA (pembrolizumab) : nouveau principe actif dans l'immunothérapie du mélanome avancé [Internet]. VIDAL. [cité 9 juill 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/18379/keytruda_pembrolizumab_nouveau_principe_actif_dans_l_immunotherapie_du_melanome_avance/
50. OPDIVO (nivolumab) : nouveau principe actif dans la prise en charge du mélanome avancé [Internet]. VIDAL. [cité 9 juill 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/15685/opdivo_nivolumab_nouveau_principe_actif_dans_la_prise_en_charge_du_melanome_avance/
51. VIDAL - OPDIVO 10 mg/ml sol diluer p perf - Effets indésirables [Internet]. [cité 9 juill 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/opdivo-157963-effets_indesirables.htm
52. Immunothérapie du mélanome - Société canadienne du cancer [Internet]. [cité 21 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/skin-melanoma/treatment/immunotherapy/?region=on>
53. INTRONA - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 9 juill 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp3377-INTRONA.html>
54. HAS. Commission de la transparence. Avis 14 décembre 2016. Interféron alfa-2b [Internet]. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14725_INTRONA_PIS_RI_Avis1_CT14725.pdf
55. Résumé des caractéristiques du produit - PROLEUKIN 18 millions U.I., poudre pour solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68745374&typedoc=R>
56. Thérapies ciblées | Institut Curie [Internet]. [cité 22 juill 2020]. Disponible sur: <https://curie.fr/page/therapies-ciblees>
57. Robert C. Traitement du mélanome par inhibiteurs de BRAF: manifestations cutanées. Montrouge Esher (Royaume-Uni): Editions John Libbey Eurotext John Libbey Eurotext Limited; 2012.
58. SFPO. Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé. Dabrafénib-Tafinlar.

59. SFPO. Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé. Vémurafénib-Zelboraf.
60. HAS. Commission de la transparence. Avis du 12 Juin 2019. Encorafénib-Braftovi. Binimétinib-Mektovi.
61. VIDAL - BRAFTOVI 50 mg gél - Effets indésirables [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/braftovi-195543-effets_indesirables.htm
62. VIDAL - BRAFTOVI 50 mg gél - Interactions [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/braftovi-195543-interactions.htm>
63. SFPO. Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé. Cobimétinib-Cotellic.
64. SFPO. Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé. Tramétinib-Mekinist.
65. VIDAL - MEKTOVI 15 mg cp pellic - Effets indésirables [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/mektovi-195540-effets_indesirables.htm
66. VIDAL - MEKTOVI 15 mg cp pellic - Interactions [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/mektovi-195540-interactions.htm>
67. Photoprotection - Thérapeutique Dermatologique [Internet]. [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1409>
68. ANSM. Bon usage des produits de protection solaire : messages clés [Internet]. 2017 [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/content/download/34436/450602/version/2/file/Bon-Usage_Produits-Solaires_11-07-2017.pdf
69. Talvas J, Vasson M-P. Photoprotection solaire interne et externe. *Prat En Nutr.* avr 2018;14(54):36-41.
70. Cosing. Cosmetic ingredient database - List of UV filters allowed in cosmetic products.
71. Alphanova. Dossier sur la nocivité des filtres solaires chimiques. 2019.
72. Mieux se protéger du soleil - Exposition aux rayonnements UV [Internet]. [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Exposition-aux-rayonnements-UV/Mieux-se-protger-du-soleil>
73. SFPO. Pinguet F. Médecine personnalisée en cancérologie: quelle implication pour le pharmacien ? 2018 [Internet]. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/PINGUET_academie_septembre_2018_medecin_e_personnalisee_2018.pdf
74. Laugueux A. Consultations pharmaceutiques et thérapies ciblées orales. 2015;24.
75. SFPC. Les entretiens pharmaceutiques : fiche mémo. 2019.

76. HAS. Recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire du dabrafénib+tramétinib dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation. 2018.
77. FFCO. Critères de toxicité NCI-CTC Version 4.0. 2009.
78. INCA. Fiche médicament : informer, prévenir et gérer les effets indésirables du dabrafénib + tramétinib. 2017.
79. OMEDIT Bretagne. Fiche d'aide à la prise en charge de la toxicité cutanée : à destination des professionnels de santé. :2.
80. Perruque - Prendre soin des cheveux et de la peau [Internet]. [cité 8 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Prendre-soin-des-cheveux-et-de-la-peau/Perruque>

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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

