



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-memoires-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2012

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement le 11 décembre 2012

sur un sujet dédié à :

Intérêt des thérapies ciblées dans la prise en charge du mélanome métastatique

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Clarisse MARMEUSE

née le 10 Juillet 1987 à Neufchâteau (88)

Membres du Jury

Président : Pr Jean-Louis Merlin

Professeur des Universités à la Faculté de Pharmacie de Nancy
Pharmacien Hospitalier responsable de l'unité biologie des
tumeurs au Centre Alexis Vautrin.

Juges : Dr Lionnel Geoffrois

Oncologue médical au Centre Alexis Vautrin.

Dr Benoît Hombourger

Pharmacien hospitalier au Centre Alexis Vautrin.

Dr Béatrice Demoré

Maitre de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy
Pharmacien Hospitalier au CHU Brabois.

Dr Florence Granel-Brocard

Dermatologue au CHU Brabois.

Dr Delphine Chapelle

Pharmacien officinal à la pharmacie Hantelle, Vandoeuvre-les-Nancy.

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2012-2013**

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement

Jean-Michel SIMON

Pharmaceutique Hospitalier :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Raphaël DUVAL/Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU*

*Discipline d'enseignement****PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS***

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	80	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL ✎	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Max HENRY	87	<i>Botanique, Mycologie</i>
Pierre LABRUDE	86	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN ✎	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA ✎	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT ✎	87	<i>Biologie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>

ENSEIGNANTS (suite)	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Environnement et Santé</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie</i>
Francine KEDZIEREWICZ	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Faten MERHI-SOUSSI	87	<i>Hématologie</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie</i>
Blandine MOREAU	86	<i>Pharmacognosie</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE ☰	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Christine PERDICAKIS	86	<i>Chimie organique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Gabriel TROCKLE	86	<i>Pharmacologie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	85	<i>Pharmacie galénique</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
--------------------	----	-------------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

☒ En attente de nomination***Disciplines du Conseil National des Universités :***80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé**81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé**82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques**85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé**86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé**87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques**32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle**11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

SERMENT DES APOTHICAires



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

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

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

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

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

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



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDERES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A mon président de thèse, Monsieur le Professeur Jean Louis Merlin,

Professeur des Universités en Biologie Cellulaire Oncologique et responsable de l'Unité de Biologie des Tumeurs au Centre Alexis Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse et pour votre confiance quant à ce travail,

Pour vos conseils avisés qui m'ont apporté une aide précieuse,

Pour votre gentillesse, votre grande disponibilité, votre écoute et votre patience,

Veuillez trouver dans cet ouvrage le témoignage de ma profonde et respectueuse gratitude.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Benoît Hombourger,

Pharmacien hospitalier au sein du Service Pharmacie et Stérilisation du Centre Alexis Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ce sujet,

Pour vos précieux conseils ainsi que pour votre grande disponibilité tout au long de ce travail,

Pour votre grande gentillesse, votre soutien, pour avoir guidé ce projet,

Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma plus vive reconnaissance.

A mon co-directeur de thèse, Monsieur le Docteur Lionel Geoffrois,

Médecin oncologue responsable du Département d'Oncologie Médicale au Centre Alexis Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ce sujet,

Pour votre grand professionnalisme, vos compétences et votre expérience,

Veuillez croire en l'expression de ma sincère reconnaissance et de ma profonde estime.

Au juge, Madame le Docteur Béatrice Demoré,

MCU-PH de Pharmacie Clinique, Service de Pharmacie de l'Hôpital de Brabois Adultes, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy,

Pour avoir accepté de juger cette thèse,

Pour l'excellent enseignement que vous nous avez apporté pendant toutes ces années,

Veuillez trouver dans cet ouvrage le témoignage de ma profonde et respectueuse gratitude.

Au juge, Madame le Docteur Florence Granel-Brocard,

PH, Service de Dermatologie et de Vénérérologie, Hôpital de Brabois, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy,

Pour avoir accepté de juger ce travail,

Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

Au juge, Madame le Docteur Delphine Chapelle,

Pharmacien officinal au sein de la pharmacie Hantelle au centre des Nations à Vandœuvre-lès-Nancy,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail

Soyez assurée de mon profond respect.

A mes parents,

Pour avoir toujours cru en moi et m'avoir épaulée tout au long de ma vie,

Pour avoir toujours fait en sorte que je ne manque de rien,

Pour votre affection,

Avec toute ma reconnaissance et tout mon amour.

A mon frère Guillaume,

Pour tous les bons moments qu'on a pu passer ensemble.

A ma famille,

A Laure ma grand-mère,

A ma tante Martine

Pour ta bonne humeur, tes idées épatantes.

A ma cousine Aurélie,

Pour tous tes bons conseils, tes petites attentions, ta joie de vivre.

A Josiane,

Pour ton aide précieuse.

A tous mes oncles et toutes mes tantes, à tous mes cousins et cousines,

Ainsi qu'en la mémoire de mes grand-parents René et Yvette,

Merci pour votre gentillesse, votre soutien et votre Amour,

Avec toute mon affection.

A mes amis,

A Audrey, Chim, Gwen, les jumelles Elise et Céline, Patoche, Julien, Albin et Félix,

C'est toujours un vrai bonheur de vous revoir.

A Adeline, Charlène, Clotilde, Laëtitia, Madeline, Marie et Morgane et à tous ceux qui ont su rendre ces années à Nancy inoubliables,

Pour tous les moments fous qu'on a pu passer ensemble.

En la mémoire de Florent.

A l'équipe de la pharmacie de Châtenois

Pour votre accueil chaleureux, votre disponibilité et m'avoir transmis votre savoir.

Et surtout à Anne-Cécile pour avoir partagé avec moi tes connaissances et tes expériences et pour m'avoir motivée durant tout mon stage de 6^{ème} année et pendant le DU d'orthopédie.

A tous ceux que je n'ai pas cités.

A tous ceux qui ont partagé leurs connaissances et expériences et m'ont permis d'apprendre mon métier.

Table des matières

Table des figures	6
Table des tableaux	9
Table des annexes	9
Table des abréviations	10
Introduction générale	16
Chapitre I : Présentation du mélanome et de ses traitements actuels	18
I. Epidémiologie	19
1. Incidence et mortalité	19
a) Variations selon le sexe et l'âge.....	20
b) Variations géographiques	21
2. Facteurs de risque.....	22
a) Facteurs génétiques	22
i. Le phototype	22
ii. Le phénotype nævique	23
iii. Prédisposition familiale	24
b) Facteurs environnementaux et comportementaux	24
3. Prévention à l'officine	25
a) Connaissances des français vis-à-vis du soleil	25
b) Comportement et attitude des Français par rapport au soleil	26
c) Prévention primaire	26
i. Photoprotection cutanée.....	26
ii. Stratégie de prévention primaire.....	30
d) Prévention secondaire	30
II. Diagnostic initial.....	32

1.	Diagnostic clinique des lésions pigmentées	32
a)	Méthode ABCDE.....	32
b)	Méthode Glasgow	33
c)	Méthode cognitive visuelle	34
2.	Dermoscopie	34
3.	Diagnostic histologique	35
a)	Affirmer la nature mélanocytaire de la lésion	35
b)	Classification anatomopathologique	36
i.	Mélanome superficiel extensif	36
ii.	Mélanome de Dubreuilh.....	36
iii.	Mélanome nodulaire	37
iv.	Mélanome acrolentigineux.....	37
c)	Classification, stadification	38
d)	Diagnostic différentiel.....	39
4.	Bilan d'extension	40
a)	Examen clinique complet	40
b)	Marqueurs sériques	41
c)	Imagerie	42
d)	Ganglion sentinelle	42
e)	Classification TNM	42
f)	Stade I, II, III, IV selon la classification de l'AJCC.....	43
5.	Critères pronostics	44
III.	Traitements	47
1.	Traitements du mélanome au stade local	47
a)	Traitements chirurgical	47
b)	Recherche du ganglion sentinelle	47

c)	TraITEMENT ADJUVANT	48
d)	MESURES DE SUIVI APRÈS LE TRAITEMENT	49
2.	TraITEMENT AU STADE MÉTASTASES GANGLIONNAIRES	50
a)	CURAGE GANGLIONNAIRE.....	50
b)	TraITEMENT ADJUVANT	51
i.	IMMUNOTHÉRAPIE.....	51
ii.	RADIOThÉRAPIE	52
c)	SURVEILLANCE APRÈS LE TRAITEMENT.....	52
3.	TraITEMENT AU STADE D'ATTEINTE À DISTANCE.....	52
a)	CHIRURGIE	53
b)	RADIOThÉRAPIE.....	53
c)	CHIMIOTHÉRAPIE.....	53
i.	DACARBAZINE (DÉTICÈNE®)	53
ii.	TÉMOZOLOMIDE (TÉMODAL®)	55
iii.	FOTÉMUSTINE (MUPHORAN®).....	56
d)	IMMUNOTHÉRAPIE	57
i.	INTERFERON- α 2B	57
ii.	INTERLEUKIN IL-2 (PROLEUKIN®)	58
iii.	BIOCHIMIOTHÉRAPIE	59
	Chapitre II : Les apports des thérapies ciblées dans la thérapeutique du mélanome métastatique	61
I.	LES THÉRAPIES CIBLÉES	62
1.	RAPPELS	62
2.	LES CIBLES DE LA THÉRAPIE CIBLÉE	64
a)	LES CIBLES MEMBRANAIRES : LES RÉCEPTEURS À ACTIVITÉ TYROSINE KINASE 66	66
i.	LES RTK : FONCTIONNEMENT	68

ii.	KIT	72
b)	Les cibles cytoplasmiques : les tyrosine-kinases cytoplasmiques (TKc) 73	
i.	Les TKc	73
ii.	Les molécules inhibant les TKc	73
iii.	Voie des MAP kinase.....	74
iv.	Voie PI3K/AKT/mTor	78
c)	Les cibles nucléaires.....	80
i.	Perte du contrôle du cycle cellulaire : cyclines et leurs kinases. 80	
ii.	Voies de réparation de l'ADN	81
d)	Angiogenèse	81
i.	VEFR/VEGFR.....	82
ii.	FGF	83
e)	Autres cibles	83
i.	Perte des voies conduisant à l'apoptose	83
ii.	Le Protéasome	84
iii.	CLTA-4 Cytotoxic T Lymphocyte-associated Antigen 4.....	84
II.	Les molécules de thérapie ciblée et le mélanome	86
1.	Ipilimumab : une approche immunologique	86
a)	Mécanisme d'action	86
i.	Etudes	87
b)	Indication	95
c)	Posologie et mode d'administration	95
d)	Effets indésirables.....	95
i.	Toxicité digestives de type « auto-immun »	96
ii.	Toxicité hépatique immunoallergique	96
iii.	Toxicité cutanée immunoallergique	96

iv.	Toxicité immunologique endocrinienne.....	97
v.	Toxicité immunologique neurologique	97
e)	Interactions médicamenteuses	97
f)	Mécanismes de résistance	97
g)	Conclusion	98
h)	Autres voies d'avenir en immunothérapie	98
2.	Inhibiteurs de tyrosine kinase	99
a)	Vémurafenib : un inhibiteur de BRaf	100
i.	Mutation $V600E$ BRaf.....	101
ii.	Etudes	102
iii.	Posologies et mode d'administration	107
iv.	Mises en garde et précautions.....	108
v.	Effets indésirables	109
vi.	Interactions médicamenteuses	110
vii.	Mécanismes de résistances aux inhibiteurs de BRaf	110
viii.	Conclusion.....	111
b)	Autres voies d'avenir.....	111
	Conclusion.....	114
	Bibliographie	128

Table des figures

Figure 1 : Evolution de l'incidence et de la mortalité du mélanome cutané en France entre 1980 et 2000 [7]	19
Figure 2: Les différents phototypes, conseil de prévention [16].....	23
Figure 3 : Classification des PPS en fonction de leur FPS [26]	29
Figure 4 : Niveaux d'invasion de Clark	38
Figure 5 : Mesure de l'indice de Breslow	39
Figure 6 : Courbes de survie en fonction de l'atteinte métastatique [46]	45
Figure 7 : Courbes de survie à 15 ans du stade I au stade IV [46]	46
Figure 8 : Courbes de manifestation des effets secondaires du traitement par IFN- α 2b pendant du traitement [53].....	52
Figure 9 : Formule chimique de la dacarbazine	54
Figure 10 : Formule chimique du témozolomide.....	56
Figure 11 : Formule chimique de la fostémustine	56
Figure 12 : Survie globale des patients atteints de mélanome métastatique traités par les différentes biochimiothérapies [74]	59
Figure 13 : Les mécanismes de l'oncogenèse selon Hanahan et Weiberg [77]	63
Figure 14 : Les cibles thérapeutiques des voies de signalisations du cancer [79]....	64
Figure 15 : Principales cibles des différentes classes de thérapies ciblées [78].....	65
Figure 16 : Exemples de RTK [83].....	67
Figure 17 : Activation des RTK et transduction [82].....	69

Figure 18 : Sites d'intervention des molécules thérapeutiques sur les récepteurs de tyrosine-kinase [85]	70
Figure 19 : Structure du récepteur KIT [88]	73
Figure 20 : Voie de signalisation des MAP kinases [75]	75
Figure 21 : Forme active et inactive de Ras [90]	76
Figure 22 : Voie de signalisation PI3K et anomalies rencontrées dans les tumeurs humaines [102]	79
Figure 23 : Mécanisme d'inhibition du CTLA-4 par l'ipilimumab	87
Figure 24 : Survie des patients en fonction du traitement par ipilimumab-dacarbazine ou par placebo-dacarbazine [127]	89
Figure 25 : Survie sans progression chez les patients traités par ipilimumab-dacarbazine ou par placebo-dacarbazine [127]	90
Figure 26 : Survie globale et survie sans progression des patients traités par ipilimumab et gp100, ipilimumab seul et gp 100 seul [129]	94
Figure 27 : Voies de signalisation impliquée dans le développement du mélanome et cibles pour les TC [141]	99
Figure 28 : Formule chimique du vémurafenib	100
Figure 29 : Fréquence des mutations BRaf dans différents cancers [143]	101
Figure 30 : Inclusion des patients dans l'étude BRIM II [145]	104
Figure 31 : Taux de réponse au vémurafenib d'après l'étude BRIM II [145]	105
Figure 32 : Survie médiane avec le vémurafenib ou avec la dacarbazine pendant l'étude BRIM III [146]	106
Figure 33 : Survie sans progression avec le vémurafenib ou la dacarbazine dans l'étude BRIM III [146]	107

Figure 34 : Conduite à tenir en fonction du grade de toxicité du vémurafenib [150] 108

Table des tableaux

Tableau I : Règle ABCDE [15]	33
Tableau II : Analyse statistique de l'étude de phase III de l'ipilimumab 1ère ligne ...	91
Tableau III : Analyse statistique de l'étude de phase III de l'ipilimumab en 2ème ligne	92

Table des annexes

Annexe 1 : Stratégie de diagnostic du mélanome chez le dermatologue	115
Annexe 2 : Indice T de la classification TNM.....	116
Annexe 3 : Indice N de classification TNM	117
Annexe 4 : Indice M de la classification TNM	118
Annexe 5 : Classification de l’AJCC	119
Annexe 6 : Détection de la mutation BRAF au sein de la plateforme de génétique moléculaire du CAV.....	121

Table des abréviations

ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ADP	Adenosine DiPhosphate
AFSSAPS	Agence Francaise de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	Acral Lentiginous Melanoma
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
Amco	Anticorps Monoclonaux
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARN	Acide RiboNucléique
ATK	Anti-Tyrosine Kinase
ATP	Adenosine TriPhosphate
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
Bcl-2	B-Cell Lymphoma 2
CAREX	CARcinogen Exposure
CD 152	Cluster of Differentiation 152

CEC	Carcinomes Epidermoïdes Cutanés
CDK	Cycline-Dependent Kinase
CDK4	Cyclin-Dependent Kinase 4
CDKN2A	Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A
CLTA-4	Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4
CP	Coefficient de Protection
CPA	Cellule Présentatrice de l'Antigène
DEM	Dose Erythémale Minimale
DTIC	Diméthyl-Triazéno-Imidazole-Carboxamine
EGF	Epidermal Growth Factor
FGF	Fibroblastic Growth Factor
FPS	Facteur de Protection Solaire
FRANCIM	FRANce Cancer Incidence et Mortalité
GAP	GTPase Activating Proteins
Gène RB	Gène RetinoBlastoma
GDP	Guanosine DiPhosphate

GRB2	Growth Factor Receptor Bound protein 2
GROUM	GRoupe OUest Mélanome
GS	Ganglion Sentinelle
GTP	Guanosine TriPhosphate
INCa	Institut National du Cancer
InVS	Institut National de Veille Sanitaire
IP	Indice de Protection
IR	Infra Rouge
ITK	Inhibiteur de Tyrosine-Kinase
IV	Intra-Veineuse
LAK	Lymphokine-Activatad Killer
LDH	Lactate DesHydrogènase
LMN	Lentigo Malignant Melanoma
LT	Lymphocyte T
MAP	Mitogen Activated Protein
MC1R	MelanoCortin 1 Receptor

MD	Mélanome de Dubreuilh
MHC	Major Histocompatibility Complex
MIA	Melanoma Inhibiting Activity
MM	Mélanome métastatique
MN	Ménalome Nodulaire
mTOR	mammalian Target Of Rapamycin
NK	Natural Killer
NFS	Numération de la Formule Sanguine
PCR	Polymerase Chain Reaction
PD-1R	Programmed Death-1 Receptor
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor Receptor
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PPS	Produit de Protection Solaire
PTEN	Phosphatase and TENSin homolog
PDL	Programmed Death Ligand

RAPTOR	Regulatory-Associated Protein of mTOR
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SC	Sous-Cutané
SPF	Sun Protection Factor
RTK	Récepteur à activité Tyrosine Kinase
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SFC	Stem Cell Factor
SOS1	Son Of Sevenless1
SSM	Superficial Spreading Melanoma
TC	Thérapies Ciblées
TCR	T Cell Receptor
TDM	TomoDensitoMétrie
TEP-FDG	Tomographie par Emission de Positons au 18 Fluoro-DésoxyGlucose
TGF	Transforming Growth Factor
TK	Tyrosine Kinase
TKc	Tyrosine Kinase Cytoplasmique

TNM	Tumor Node Metastasis
UbPr	Ubiquitine-Protéasome
UPF	Ultraviolet Protection Factor
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UV	Ultra-Violet
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
XIAP	X-linked Inhibitor of Apoptosis Protein

Introduction générale

Le mélanome cutané, tumeur maligne des mélanocytes, est associé à une incidence et une mortalité croissante dans les pays développés. En 2011, en France, 9800 nouveaux cas ont été découverts et 1600 personnes en sont décédées [1]. Très agressif, il représente moins de 10% des tumeurs cutanées et 80% de la mortalité par cancer cutané [2].

L'exposition solaire intermittente, les phototypes clairs, la présence de nævus en grand nombre et les coups de soleil répétés pendant l'enfance sont des facteurs de risque de développer un mélanome cutané. Aujourd'hui, la prise en charge est curative si le cancer a été diagnostiqué à un stade précoce. Mais lorsque la maladie a atteint le stade métastatique, l'espérance de vie ne se mesure plus qu'en mois, 6 à 8 mois en moyenne. Les thérapeutiques utilisées jusqu'à présent dans la prise en charge du mélanome métastatique n'ont apportés que de très faibles bénéfices du fait de la résistance des mélanomes à la chimiothérapie et la radiothérapie.

Mais les récents progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes de cancérologie et de biologie des tumeurs mélanoïques, ont permis l'émergence d'une nouvelle approche thérapeutique basée sur l'utilisation des thérapies ciblées, ces molécules anticancéreuses innovantes ciblant « l'oncogénèse ». Ainsi il a été démontré que des mutations des gènes codants pour les protéines des voies de transduction cellulaire sont impliquées dans la progression, l'invasion et la survie des cellules tumorales du mélanome ; de nombreuses molécules de thérapies ciblées ont été ou sont testées pour les inhiber. Le vémurafenib est l'une de ces molécules, c'est un inhibiteur de tyrosine kinase qui cible la mutation BRAF et qui dispose déjà d'une autorisation de mise sur le marché en France pour les patients porteurs de cette mutation. Une autre molécule des thérapies ciblées, l'ipilimumab, est un anticorps monoclonal qui possède lui aussi une AMM dans le traitement du mélanome métastatique en deuxième ligne. Il intervient au niveau du système immunitaire en favorisant sa réponse face à la tumeur.

L'objectif de ce travail est de mettre en évidence l'apport des thérapies ciblées à la prise en charge du mélanome métastatique. Dans un premier temps, nous, nous intéresserons au mélanome et sa prise en charge en général. Dans un second temps, nous aborderons le concept et les voies d'intérêt pour les thérapies ciblées dans cette pathologie et enfin les molécules de thérapies ciblées dans le mélanome métastatique déjà développées ainsi que les nouvelles approches et leurs intérêts.

Chapitre I : Présentation du mélanome et de ses traitements actuels

I. Epidémiologie

Le mélanome cutané constitue un réel problème de santé publique, en France, comme dans les autres pays occidentaux de par sa fréquence, de par l'augmentation de son incidence au cours des décennies précédentes et de par sa létalité en cas de prise en charge tardive [3].

1. Incidence et mortalité

Le mélanome cutané est le plus dangereux des cancers cutanés, il est la cause de 80% de la mortalité par cancer cutané, alors qu'il ne représente que 10% de l'ensemble des tumeurs cutanées[2][4]. L'incidence du mélanome cutané varie en fonction des pays, des ethnies, de l'âge, du sexe et du mode de vie. En 2011, elle est estimée à 9780 nouveaux cas en France métropolitaine, soit 2,7% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers, ce qui en fait le 9^{ème} cancer, tous sexes confondus [1][5]. L'incidence a doublé entre 1975 et 1985, a augmenté de 25% entre 1985 et 1995 [5], puis elle s'est stabilisée depuis 2000. L'augmentation de l'incidence s'est accompagnée d'une augmentation de la mortalité [6][7].

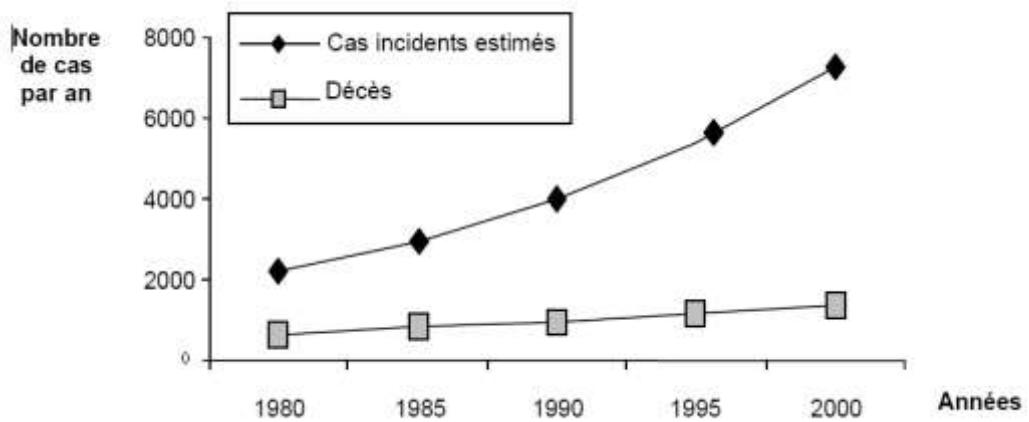


Figure 1 : Evolution de l'incidence et de la mortalité du mélanome cutané en France entre 1980 et 2000 [7]

Ainsi entre 1980 et 2000, en France, l'incidence s'est accrue de 2.4 à 7.6 cas pour 100 000 habitants chez l'homme et 3.9 à 7.6 cas chez la femme [8] (Figure 1).

La mortalité estimée du mélanome cutané, en France, en 2011, est de 1620 décès, soit 1,1% de l'ensemble de la mortalité par cancer ; elle est placée au 16^{ème} rang des mortalités par cancer[1][5].

a) Variations selon le sexe et l'âge

En France, la prédominance est féminine ; le mélanome constituait, en 2011, le 6^{ème} cancer féminin avec 5100 nouveaux cas, soit une incidence de 3,2% et le 8^{ème} cancer masculin avec 4680 nouveaux cas, soit une incidence de 1,9%. En 2000, la prédominance était déjà féminine, mais le mélanome représentait seulement le 9^{ème} cancer chez la femme avec 4194 cas et le 13^{ème} chez l'homme avec 3037 cas. On constate une augmentation de l'incidence du mélanome chez la femme et chez l'homme entre 2000 et 2011 [1] [5].

En Europe, on observe également une incidence plus forte chez la femme que chez l'homme, en augmentation pour les deux sexes. Alors qu'en Australie, l'incidence ne s'accroît plus chez la femme mais continue d'augmenter chez l'homme. De nombreuses campagnes de sensibilisation ont été menées dans ce pays, depuis 40 ans et ces données sur l'incidence laissent à penser que leur impact a été plus fort sur les femmes [4].

La mortalité est plus élevée chez l'homme que chez la femme malgré une incidence plus forte chez la femme. Le mélanome est la 12^{ème} cause de mortalité par cancer chez l'homme et la 16^{ème} chez la femme. Ainsi d'après ces données, les femmes feraient également preuve d'une plus grande vigilance devant l'apparition de lésions cutanées et consultent plus tôt [1][5].

Le mélanome touche tous les âges, mais est assez rare chez l'enfant. En France, l'âge moyen du diagnostic est estimé à 60 ans chez l'homme et 58 ans chez la femme [1].

b) Variations géographiques

On observe de grandes disparités d'incidence en fonction de la latitude géographique et des caractéristiques ethniques des populations. Ainsi au niveau mondial, l'incidence et la mortalité sont les plus élevées en Australie et en Nouvelle Zélande chez les sujets de type « caucasien ». L'incidence européenne reste très inférieure aux valeurs australiennes ou néo-zélandaises. En Europe, les taux les plus élevés sont décrits en Suisse, au Danemark, en Norvège ainsi qu'en République tchèque et les plus faibles en Bulgarie et en Grèce. Une augmentation de l'incidence est constatée en Europe, depuis les années 1950. Elle a d'abord été relevée dans les pays d'Europe du Nord puis dans les pays d'Europe de l'Ouest et de l'Est. Aujourd'hui Dans les pays d'Europe du Nord, on note une stabilisation d'incidence ainsi qu'une diminution de la mortalité chez les personnes jeunes. Le rapport incidence-mortalité reste double en Europe de l'Ouest par rapport à l'Europe de l'Est [8]–[11].

Ces disparités géographiques mettent en évidence l'existence d'un gradient Nord-Sud décroissant en Europe, elles sont aussi liées aux différents phototypes cutanés et aux prédispositions génétiques des populations. Ainsi les mélanomes cutanés sont sept à quinze fois moins fréquents chez les personnes à peau noire que chez les personnes à peau blanche vivant au même endroit. Au niveau mondial, on constate de grandes variations en fonction de la latitude et du phototype des ethnies. Les incidences les plus élevées sont observées chez des sujets au phototype clair vivants sous des latitudes australes [7][12][13].

Le mélanome est un cancer dont l'incidence est en augmentation continue. Son pronostic tardif est très péjoratif. Ses facteurs de risques sont connus. Des stratégies de prévention individuelles et l'intensification des mesures de groupe peuvent être réalisées. Les campagnes d'information développées depuis les années 1980 seraient à l'origine de la stabilisation récente de l'incidence et de la mortalité en Europe du Nord. Ces résultats favorables doivent encourager la mise en place de mesures préventives visant à modifier les comportements vis-à-vis du soleil. La différence entre le rapport incidence-mortalité constatée en l'Europe de l'Ouest et

celui constaté en l'Europe de l'Est serait liée au fait que le diagnostic soit très tardif à l'Est. Celle-ci peut s'expliquer par la mise en place très récente des premières campagnes de prévention. En effet, leurs initiations remontent à moins de 5 ans dans certains pays d'Europe Centrale et de l'Est.

2. Facteurs de risque

Les deux facteurs de risque connus pour lesquels des mesures de prévention peuvent être mise en place sont : les facteurs de risques génétiques tels que la présence de nombreux nævus et les facteurs de risques environnementaux tels qu'une surexposition au soleil.

a) Facteurs génétiques

La détection de facteurs de risque génétiques a pour objectif la mise en place de mesures de prévention primaire et secondaires chez les individus à risque.

i. Le phototype

Le phototype est défini par l'ensemble des caractères déterminants la photosensibilisation et la photoprotection d'un individu. La couleur de la peau et son aptitude à bronzer ou à attraper des coups de soleil, la couleur des cheveux, la couleur des yeux, la présence ou non d'éphélides sont des critères de la classification des phototypes selon Fitzpatrick. Les personnes à phototypes clairs c'est-à-dire I, II, III, ont plus de risques de développer un cancer cutané que les personnes à phototype foncé [14][15].

PHOTOTYPE		CARACTÉRISTIQUES	RÉACTION AU SOLEIL	CONSEILS DE PROTECTION
1		<ul style="list-style-type: none"> ○ Peau très blanche ○ Cheveux roux ou blonds ○ Yeux bleus/verts ○ Souvent des tâches de rousseur 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Coups de soleil systématiques ○ Ne bronde jamais, rougit toujours 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Exposition fortement déconseillée ○ Rester à l'ombre le plus possible, ne pas chercher à bronzer, ne jamais s'exposer entre 12 h et 16 h
2		<ul style="list-style-type: none"> ○ Peau claire ○ Cheveux blonds/roux à châtais ○ Yeux clairs à bruns ○ Parfois apparition de tâches de rousseur 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Coups de soleil fréquents ○ Bronze à peine ou très lentement 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Au soleil, protection maximale indispensable: vêtements, chapeau, lunettes de soleil, crème solaire indice FPS très haute protection (50+)
3		<ul style="list-style-type: none"> ○ Peau intermédiaire ○ Cheveux châtais à bruns ○ Yeux bruns 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Coups de soleil occasionnels ○ Bronze graduellement 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Exposition prudente et progressive ○ Éviter le soleil entre 12 h et 16 h
4		<ul style="list-style-type: none"> ○ Peau mate ○ Cheveux bruns/noirs ○ Yeux bruns/noirs 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Coups de soleil occasionnels lors d'expositions intenses ○ Bronze bien 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Au soleil, haute protection recommandée: vêtements, chapeau, lunettes de soleil, crème solaire indice FPS haute protection (30 - 50) ou protection moyenne (15 à 25)
5		<ul style="list-style-type: none"> ○ Peau brun foncé ○ Cheveux noirs ○ Yeux noirs 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Coups de soleil rares ○ Bronze beaucoup 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Exposition progressive ○ Éviter le soleil entre 12 h et 16 h
6		<ul style="list-style-type: none"> ○ Peau noire ○ Cheveux noirs ○ Yeux noirs 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Coups de soleil très exceptionnels 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Au soleil, protection recommandée: chapeau, lunettes de soleil, crème solaire indice FPS protection moyenne (15 à 25)

Figure 2: Les différents prototypes, conseil de prévention [16]

ii. Le phénotype nævique

Le phénotype nævique correspond au nombre, à la taille, à l'aspect des nævus, il est propre à chaque individu. Il est transmis à la naissance. Un des facteurs de risque de développer un mélanome cutané est la présence d'un nombre important de nævus et la présence de plusieurs nævus atypiques [6].

Le syndrome du nævus atypique se caractérise par un grand nombre de nævus (supérieur à 50), avec un aspect atypique, un diamètre supérieur ou égal à 5mm, des bords irréguliers, une pigmentation inhomogène et des localisations sur des zones de peau exposées au soleil de manière intermittente. Ce syndrome touche un grand nombre de familles à susceptibilité génétique au mélanome [14]. Nævus atypiques et nævus dysplasiques doivent être différenciés car les seconds sont des lésions précancéreuses [15]. Le risque de transformation cancéreuse de nævus est faible, la majorité des mélanomes naissent de novo.

iii. Prédisposition familiale

Les formes familiales représentent 10% des mélanomes. Elles sont définies par la survenue d'au moins deux mélanomes sur trois générations d'une même famille. Cette hérédité est multigénique, les principaux gènes intervenants, identifiés aujourd'hui, étant *CDKN2A* (*Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A*) et *CDK4* (*Cyclin-Dependent Kinase 4*).

Le gène *CDKN2A* code pour la protéine p16 qui a un rôle de suppresseur de tumeur, en effet, elle régule la division cellulaire en inhibant les complexes CDK4 et CDK6. Ce gène code aussi pour la molécule p14, qui par les voies métaboliques des gènes *RB* (RetinoBlastoma) et *p53*, induit l'arrêt du cycle cellulaire.

30% des individus touchés par un mélanome familial sont porteurs de cette mutation *CDKN2A* et la fréquence des mutations de *CDKN2A* augmente avec le nombre de cas de mélanome dans la famille.

D'autres gènes de susceptibilité ont été identifiés. Le gène *MC1R* (*MelanoCortin 1 Receptor*) est associé à des variants alléliques correspondants aux phénotypes cheveux roux/peau blanche/difficulté à bronzer. Le gène *ECR2* réparant les lésions induites par les UVB et le gène *BRAF*. Des mutations du gène *BRAF* sont présentes dans 40 à 60% des mélanomes, la mutation la plus fréquente est ^{V600E}BRaf. Ce gène est un oncogène de la voie d'une signalisation cellulaire. Il régule la réponse cellulaire à des facteurs de croissance [14].

b) Facteurs environnementaux et comportementaux

L'exposition solaire accroît le risque de mélanome. L'exposition et les brûlures solaires survenues pendant l'enfance constituerait des facteurs de risque majeurs, augmentant le risque de 2 à 4 fois [14].

Les expositions solaires intermittentes aux heures riches en UVA et UVB de population à peau claire avec un grand nombre de nævus préexistants seraient les

plus dangereuses. Les kératocytes mutés au niveau de leur ADN sont détruits par apoptose, mais pas les mélanocytes. Les mutations non réparées s'accumulent au cours de la vie. Ces dommages entraînent une diminution des capacités d'adaptation et de réparation face aux agressions solaires subies par l'individu [17].

Les facteurs de risques environnementaux seraient en interaction avec les facteurs de risques génétiques. En effet, les expositions solaires répétées seraient les plus néfastes pour les personnes à peau claire ou avec de nombreux nævus [15]. Le risque est augmenté chez les personnes ayant des antécédents de lésions précancéreuses [14].

3. Prévention à l'officine

a) Connaissances des français vis-à-vis du soleil

Des études ont été réalisées entre 1998 et 2000. Elles portaient sur les caractéristiques phénotypiques (couleurs de la peau, des cheveux, des yeux...), les habitudes d'exposition au soleil (utilisation de photo-protecteurs, de vêtements, de lampe à UV), les antécédents cutanés et les séjours dans les pays très ensoleillés. Elles ont montré que les connaissances des français sur le soleil et ses effets étaient plutôt bonnes puisque 92% d'entre eux savent qu'il augmente le vieillissement cutané et 89% connaissent l'accroissement du risque de cancer cutané.

Les connaissances sont meilleures chez les sujets à peau claire ou ayant des antécédents de coup de soleil, chez les femmes et les personnes habitant les départements du nord de la France. Elles diminuent avec l'âge, et sont les plus faibles chez les personnes de plus de 60 ans.

30% des personnes interrogées déclarent ne jamais avoir eu de coup de soleil, 70% déclarent toujours rougir avant de bronzer et 30% ont eu des coups de soleil plusieurs fois à souvent.

82% des personnes interrogées savaient reconnaître les coups de soleil, 74% savent qu'ils peuvent entraîner des conséquences plus graves que des cicatrices. Seuls 57% des adultes déclarent se protéger par temps ensoleillé, 82% par des lunettes de soleil, 78% par des vêtements et 69% par des produits solaires.

Les connaissances sont beaucoup plus moyennes sur la protection solaire, 53% des personnes interrogées pensaient que les produits solaires permettaient de s'exposer plus longtemps et 42% pensaient qu'ils étaient tous identiques.

Deux tiers de la population interrogée déclaraient faire attention à sa peau, 75% par une auto-surveillance et 25% par un médecin [18].

Les programmes de prévention primaire et secondaire mis en place, ont permis d'améliorer la connaissance à court terme quelle que soit la population visée [19].

b) Comportement et attitude des Français par rapport au soleil

Les études menées montrent que la moitié de la population aime être bronzée et que seulement 20% n'y prête pas attention. La moitié des adultes s'exposent plus de deux heures par jour pendant les vacances et deux tiers laissent leurs enfants s'exposer plus de 2 heures par jour. 50% de la population se protège du soleil, mais 75% de celle-ci reconnaît avoir des comportements à risques [20].

c) Prévention primaire

L'objectif de la prévention primaire est de diminuer l'incidence du mélanome cutané. La proportion de mélanomes cutanés liés à l'exposition solaire sur une peau claire, qui pourraient être évités est de 65 à 90% en réduisant cette exposition [20].

i. Photoprotection cutanée

Les rayons UV absorbés par le tissu cutané entraînent des dommages cutanés. Leurs conséquences sont les érythèmes solaires, les photodermatoses, le

vieillissement cutané et le développement de cancers cutanés. La photoprotection regroupe l'ensemble des moyens naturels ou artificiels de lutte contre les effets délétères de l'exposition aux rayonnements solaires [21], [22].

- *Photoprotection naturelle*

Elle correspond aux barrières naturelles de protection contre les effets des UV. Elle varie d'un individu à l'autre, elle dépend principalement de sa couleur de peau et de ses capacités d'adaptation au soleil. Les poils et cheveux interviennent en arrêtant les rayons solaires. La couche cornée tient un rôle important, ainsi les kératinocytes agissent par leurs propriétés de réflexion, diffraction et absorption photonique. La mélanine a des propriétés de réflexion, d'absorption et de diffraction des photons ainsi que de piégeur radicalaire. 70% des UVB sont stoppés par la couche cornée, la majorité des UVA traverse la couche cornée. Les systèmes de réparation de l'ADN ont pour but d'éviter l'apparition de mutations photo-induites et de maintenir l'intégrité de l'ADN. Ces systèmes de défense ont des capacités variables d'un individu à l'autre [20], [22], [23].

- *Photoprotection externe*

- *Photoprotection comportementale et vestimentaire*

La photoprotection comportementale repose sur des mesures de bon sens. Quelques exemples sont :

- Eviter de sortir pendant les heures de plus fort ensoleillement (10-16h), préférer les zones ombragées,
- Se protéger dans toutes les activités de plein air par des vêtements, chapeaux, lunettes de soleil,
- Adapter ses expositions en fonction de son phototype,
- Eviter une exposition prolongée
- Réaliser les risques d'une exposition brutale, les coups de soleil sont dangereux [24].

Les vêtements peuvent constituer un filtre optique contre la pénétration des UV dans la couche cornée. La photoprotection qu'ils procurent dépend de la matière, la couleur et l'épaisseur. Un indice UPF (Ultraviolet Protection Factor) a été établit afin de déterminer le pouvoir de photoprotection des vêtements. Il dépend du type de fibre, du type de tissage, de la couleur, du degré d'humidité et du degré d'usure et d'étirement.

Dans un même tissu, les couleurs foncées ont un meilleur indice UPF que les couleurs claires. Cependant elles absorbent les IR (Infra-Rouge) ce qui peut être une source d'inconfort en été. Les tissus les plus protecteurs sont le coton, le polyester réfléchissant et la soie. L'efficacité des tissus mouillés est considérablement réduite. Mais il existe aujourd'hui des vêtements spécifiques réfléchissant les UV. Spécialement conçus pour les enfants et pour la baignade, ils répondent à un standard européen définissant les normes que doivent remplir des vêtements protecteurs du soleil. Les vêtements répondant à ce standard portent le pictogramme EN 13758-2. Ils ont un indice UPF supérieur à 40 et ils doivent couvrir le cou, les épaules et les trois quarts des bras pour le haut du corps ; de la ceinture au genou pour le bas du corps [24], [25].

- *Produits de protection solaire*

Les produits de protection solaire ou PPS s'opposent à la pénétration des photons dans la peau. Les PPS doivent répondre aux exigences établies par l'AFSSAPS en 2006: « photoprotection, innocuité, tolérance locale, stabilité, résistance à l'eau/transpiration » [21].

Deux types de molécules sont utilisées, les filtres chimiques et les écrans minéraux. Les filtres chimiques absorbent les photons grâce à un cycle benzénique présent dans leur structure. Ce sont majoritairement des molécules de synthèse. Les filtres à spectre étroit n'absorbent que les UVB. Les filtres à spectre large absorbent une certaine quantité d'UVA, en plus des UVB. Les écrans minéraux sont des poudres inertes. Elles sont opaques aux UVB, UVA, IR et visible. Ils ne pénètrent pas dans la peau et donc n'entraînent pas d'allergie. Ils conféraient autrefois un aspect blanc à la

crème solaire, aujourd’hui les procédés permettent d’obtenir une poudre transparente [22], [24], [26].

Une association et/ou d’écran est souvent réalisée. Son but est d’augmenter l’indice de protection solaire par une synergie d’action et d’accroître la photostabilité [24], [26].

Des additifs sont incorporés dans les PPS, les plus courants sont des molécules anti-oxydantes. Des excipients sont aussi ajoutés à la formulation, ils permettent de concentrer la quantité maximale en molécule active, ils conditionnent l’étalement, la capacité d’adhérence à la couche cornée, ils peuvent aussi contenir des conservateurs [24].

L’indice de protection (IP) mesure le pouvoir protecteur d’un PPS contre les coups de soleil. Il correspond au rapport de la dose érythémale minimale (DEM) de la peau protégée sur le DEM de la peau non protégée. Cet indice est reconnu internationalement. Il est aussi nommé facteur de protection solaire (FPS) ou sun protection factor (SPF). L’Union européenne a défini quatre classe de protection en fonction du FPS, elles vont de faible à très haute [21], [24], [26].

Catégorie	Facteur de protection solaire (FPS)	Facteur de protection solaire mesuré	Facteur de protection UVA recommandé
Faible protection	6	6 à 9,9	Au minimum
	10	10 à 14,9	1/3 du facteur de protection solaire indiqué sur l’étiquette
Protection moyenne	15	15 à 19,9	
	20	20 à 24,9	
Haute protection	25	25 à 29,9	
	30	30 à 49,9	
Très haute protection	50	50 à 59,9	
	50+	Supérieur à 60	

Figure 3 : Classification des PPS en fonction de leur FPS [26]

Les PPS doivent être utilisés par toute personne qui souhaite s’exposer au soleil. L’exposition solaire directe d’enfant de moins de trois ans est à proscrire car la peau et le système mélanique sont immatures. Le conseil officinal doit être adapté en

fonction du phototype du sujet. Chez l'enfant de moins de sept ans, il est recommandé d'utiliser systématiquement une classe élevée de PPS. Des recommandations générales doivent être apportées sur les conditions de bon usage garantissant l'efficacité. C'est-à-dire sur la quantité à appliquer, sur les circonstances d'exposition, sur la régularité des applications et afin d'informer sur les comportements dangereux face au soleil. Il est nécessaire d'orienter les personnes vers leur médecin dans certaines situations (antécédents de coups de soleils intenses, problème de tolérance locale au PPS). Lors de la dispensation de médicaments photosensibilisants, le pharmacien doit rappeler que leur utilisation est incompatible avec une exposition solaire [26] [27].

ii. Stratégie de prévention primaire

La prévention des tumeurs cutanées ne passe pas seulement par l'utilisation de moyens de photoprotections, elle nécessite des modifications comportementales des populations. Pour cela il est important d'améliorer les connaissances du public. Différentes études menée autour du monde montrent que l'éducation scolaire aux risques du soleil est très bénéfique. En effet, les enfants sont très réceptifs aux messages portants sur la protection solaire [20], [28], [29].

Ces stratégies de préventions doivent aussi être mise en place afin de sensibiliser les populations à risques. L'exposition solaire est le premier agent cancérogène professionnel en France d'après la base de données internationale concernant les expositions professionnelles aux agents cancérogènes CAREX (carcinogen exposure). Des campagnes de prise de conscience du risque professionnel pourraient être mise en place auprès des salariés sur les lieux de travail comme cela a été envisagé pour les salariés du bâtiment et des travaux publics [30].

d) Prévention secondaire

Le but de la prévention secondaire est de diminuer la mortalité par un dépistage précoce à un stade curable des mélanomes ainsi que par une surveillance des sujets à risques. Car plus le mélanome est dépisté tard plus le pronostic est péjoratif. En

effet, la probabilité qu'il soit invasif et métastatique est plus élevée. Elle peut être réalisée par le médecin ou le patient lui-même. Son objectif est de repérer et de surveiller les lésions pouvant évoluer en mélanome.

Elle nécessite la connaissance par la population des signes d'appel qui doivent amener à consulter ainsi que la mise en place d'un suivi particulier chez les patients et familles à hauts risques et d'un suivi spécifique chez les patients à très hauts risques (antécédent de premier mélanome, syndrome de nævus atypique) [31].

II. Diagnostic initial

Dans un premier temps, il fait appel à l'analyse clinique de l'aspect de la lésion suspecte, complétée par l'analyse au dermoscopie, puis, dans un second temps, à la biopsie et l'analyse histologique de celle-ci.

1. Diagnostic clinique des lésions pigmentées

Chez 70% des patients, un changement de taille ou de couleur d'une lésion de la peau est le premier signe de transformation de celle-ci en mélanome [32].

Le diagnostic clinique repose sur un examen clinique complet de l'ensemble du tégument ainsi que sur la palpation des aires ganglionnaires de drainage notamment celles correspondant à la lésion suspecte.

a) Méthode ABCDE

La règle ABCDE consiste en l'analyse sémiologique d'une lésion suspecte en se basant sur 7 points d'analyse (tableau I). Cette méthode a été décrite par Friedman en 1985, et modifiée par Thomas en 1998 [7], [33].

Tableau I : Règle ABCDE [15]

Signification de l'acronyme ABCDE		Une lésion susceptible d'être un mélanome est
A	Asymétrie	une lésion asymétrique
B	Bord	une lésion avec des bords irréguliers, encochés, polycycliques bien délimités
C	Couleur	de couleur inhomogène, du brun clair au noir foncé
D	Diamètre	de diamètre supérieur à 6mm
E	Evolutivité	évolutive dans sa taille, sa couleur ou son épaisseur

Un examen histopathologique doit ensuite être pratiqué sur toute lésion suspecte suite à l'exérèse complète. Son but est de confirmer le diagnostic clinique.

b) Méthode Glasgow

Cette méthode est basée sur l'analyse de critères d'évolution. Il existe 3 critères majeurs : le changement de taille, de forme, de couleur d'une lésion connue ou la croissance d'une lésion nouvelle, ainsi que de 4 critères mineurs : un diamètre ≥ 7

mm, une inflammation, une ulcération ou des saignements et des changements dans la sensibilité de la lésion [7].

c) Méthode cognitive visuelle

Elle est basée sur la reconnaissance globale du signe « vilain petit canard », c'est à dire qu'une lésion sera considérée plus suspecte si elle est entourée de nævus d'aspect normal [7], [34].

L'identification des mélanomes de taille inférieure à 6 mm reste difficile par ces procédés ainsi que pour les formes nodulaires [7].

2. Dermoscopie

C'est une technique *in vivo*, non invasive d'observation des structures cutanéo-épidermiques, dermo-épidermiques et dermiques.

Ce procédé permet d'observer les structures pigmentaires internes de l'épiderme. Le dermoscope émet une lumière qui est absorbée par les différents pigments de la peau, en observant les rayons réfléchis, on obtient une image de la distribution des différents pigments et de l'architecture de ceux-ci dans l'épiderme et dans le derme [7].

Ce système est composé d'une lumière blanche d'éclairage et d'une lentille grossissante, il permet de préciser l'aspect visuel des lésions présentes sur la peau.

Cette méthode plus sensible, augmente la performance du diagnostic entre une lésion pigmentée mélanocytaire et non mélanocytaire, ainsi que le diagnostic entre un mélanome et des nævus ou lentigos [33].

3. Diagnostic histologique

a) Affirmer la nature mélanocytaire de la lésion

Il est nécessaire de déterminer le caractère mélanocytaire de la lésion par rapport aux lésions bénignes. Les mélanomes ont, dans la majorité des cas, une origine intra-épidermique ou intra-épithéliale et sont ou non associés à un nœvus préexistant.

Ils sont classés en fonction de critères cytologiques:

- Variabilité de la taille du nucléole,
- Présence de mitoses souvent profondes et parfois atypiques,
- Augmentation de l'apoptose.

Leur classification est aussi établie en fonction de critères architecturaux :

- Asymétrie dans la lésion,
- Mauvaise délimitation latérale de celle-ci,
- Thèques mélanocytaires épidermiques confluentes, variables en taille et en forme, et disposées de façon désordonnée,
- Prédominance de mélanocytes isolés,
- Thèques dermiques variables dans leurs tailles, leurs confluences, avec un manque de maturation en profondeur et une variabilité de la distribution du pigment mélanocytaire [33].

Le diagnostic de recherche est réalisé sur une pièce d'exérèse complète emportant la lésion ainsi que ses berges [15].

b) Classification anatomopathologique

Ont été décrit quatre grands types architecturaux de mélanomes : le mélanome superficiel extensif (le plus fréquent), le mélanome de Dubreuilh, le mélanome nodulaire et le mélanome acrolentigineux [35].

i. Mélanome superficiel extensif

Le mélanome superficiel extensif est aussi appelé mélanome à extension superficielle (SSM ou Superficial Spreading Melanoma). Il représente 60 à 70% des mélanomes identifiés. Cette forme se caractérise par une prolifération de mélanocytes atypiques, isolés ou groupés en thèque. Leur croissance suit deux phases, la première est horizontale intra-épidermique (mélanome *in situ*), assez longue, dure de deux à six ans en général; la deuxième, plusieurs mois ou années plus tard, est verticale, les cellules malignes franchissent la jonction dermo-épidermique. Les mutations BRAF y sont fréquemment associées.

Il touche préférentiellement les membres chez la femme et le tronc chez l'homme.

Le mélanome a l'aspect d'une tache noire à contours polycycliques, de couleur inhomogène ou polychrome, sans relief à la palpation pendant sa phase de croissance horizontale. La palpation devient possible pendant la phase verticale, il pénètre d'abord le derme puis l'hypoderme [7], [36].

ii. Mélanome de Dubreuilh

Le mélanome de Dubreuilh (MD) est aussi appelé lentigo malin. Il se développe à un âge tardif, vers 60 à 70 ans, car il est initialement non invasif. Il touche les zones photo-exposées du visage notamment les joues. Il forme une tache brune, claire, mal délimitée.

Ses caractéristiques sont : des cellules mélanocytaires atypiques isolées ou groupées en thèque au sein de l'assise basale de l'épiderme notamment à la base

des crêtes épidermiques. Il y a une migration discrète des mélanocytes dans l'épiderme appelée invasion « pagétoïde » [37].

5 à 10 % des mélanomes sont des MD et touchent majoritairement des femmes.

La phase initiale bénigne prolongée de 10 à 15 ans, est suivie d'une phase évoluant progressivement vers le franchissement de la membrane basale et un envahissement du derme. Ainsi on observe un changement de la couleur de la lésion et l'apparition d'un nodule ; ce sont deux critères spécifiques du MD. Les mutations BRAF y sont rares [12].

iii. Mélanome nodulaire

Le mélanome nodulaire (MN) représente 4 à 18% des mélanomes cutanés, sa croissance est la plus rapide. Il s'étend rapidement en profondeur. Il est composé de cellules « épithélioïdes » rondes, ovalaires ou plus fusiformes. Ses localisations les plus fréquentes sont la tête, le cuir chevelu, le cou, le tronc. Il touche surtout les hommes entre 50 et 60 ans. Il peut se développer sur des zones couvertes ou non. Il évolue en un seul temps, en moins d'un an [12], [36].

iv. Mélanome acrolentigineux

Le mélanome acrolentigineux (ALM) est le type le plus rare de mélanome. Il touche les adultes de 65 ans en moyenne. Il est localisé au niveau des extrémités : talon et paume de main.

Ses caractéristiques sont des bords souvent mal limités, des nodules pouvant apparaître au centre de la lésion, une fréquente évolution vers l'ulcération. Il peut être achromique. Il est rare chez les personnes à peau de type blanche et plus fréquent chez les personnes à peau de type noire ou asiatique [12].

Son évolution suit d'abord une phase plane puis une phase invasive. Le diagnostic est souvent tardif du fait de sa localisation et de son aspect clinique [36].

Il existe aussi d'autres formes cliniques particulières de mélanome telles que les mélanomes des muqueuses, les mélanomes de l'enfant, les mélanomes achromiques [15].

c) Classification, stadification

Les mélanomes sont classés au niveau histologique en fonction des indices de Breslow et de Clark [15].

L'indice de Clark correspond au niveau d'infiltration de la lésion en profondeur dans les différentes « couches de la peau ». Il s'échelonne de I à V :

- Le niveau I correspondant à une lésion intra-épidermique, c'est-à-dire, à un mélanome *in situ*,
- Le niveau II est caractérisé par une infiltration de quelques cellules mélanocytaires atypiques dans le derme papillaire,
- Le niveau III est une infiltration de tout le derme papillaire,
- Le niveau IV est un envahissement du derme réticulaire,
- Le niveau V correspond à une atteinte de l'hypoderme [37].

Plus l'indice de Clark est élevé, plus le pronostic est péjoratif. Il est peu utilisé aujourd'hui car sa valeur pronostic est plus faible que l'indice de Breslow.

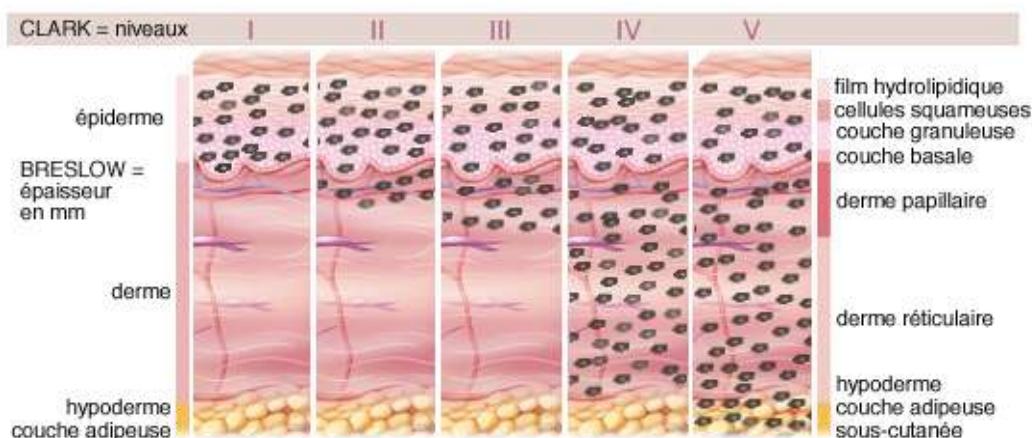


Figure 4 : Niveaux d'invasion de Clark

L'indice de Breslow correspond à la mesure au microscope de l'épaisseur de la lésion en millimètres. Il est mesuré verticalement de la partie la plus haute de la couche granuleuse jusqu'à la partie la plus profonde de la tumeur. C'est un facteur pronostic important dont on tiendra compte pour le choix du traitement ainsi que pour la surveillance après le traitement [37].

Il est aussi utilisé pour le calcul des marges d'exérèse chirurgicale dans le traitement initial de la lésion [38].

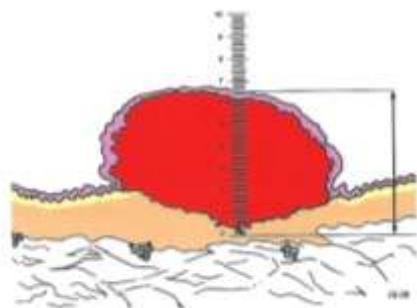


Figure 5 : Mesure de l'indice de Breslow

L'existence ou non d'ulcération et de phénomènes de régression sont d'autres paramètres intervenant dans l'évaluation du pronostic initial [15].

d) Diagnostic différentiel

Il doit permettre d'écarter les autres tumeurs cutanées qui sont beaucoup plus fréquentes que le mélanome.

Le naevus pigmentaire est le plus fréquent des diagnostics différentiels à réaliser car il peut répondre aux critères des mélanomes naissants, cependant il ne remplit pas les critères ABCDE [39].

Les kératoses séborrhéiques pigmentées sont des lésions bénignes multiples. Elles sont observées le plus couramment chez les personnes âgées. Elles siègent sur le tronc et les zones séborrhéiques du visage [15].

La surface du carcinome baso-cellulaire pigmenté est souvent perlée, ce qui permet de le différencier du mélanome.

Le dermatofibrome aussi appelé histiocytofibrome, il peut être pigmenté. A la palpation, une induration en « pastille » du derme est observée ce qui rend le diagnostic différentiel assez facile.

L'angiome peut ressembler à un petit mélanome. Son diagnostic différentiel est assez difficile [39].

S'il y a un doute quant à la nature de la lésion, une exérèse doit être pratiquée, afin de confirmer la nature histologique.

4. Bilan d'extension

Il est réalisé après le diagnostic de la tumeur maligne. Son but est d'évaluer l'extension locorégionale et à distance de la tumeur primitive.

a) Examen clinique complet

Un examen clinique complet est pratiqué afin de dépister la présence d'un second mélanome ainsi que de déceler l'existence d'une extension métastatique au niveau cutané ou ganglionnaire [15].

Il s'accompagnera d'un interrogatoire pour préciser les habitudes solaires et les antécédents de cancers cutanés personnels ou familiaux du patient.

Le phototype du malade sera déterminé après analyse complète du tégument. Le nombre de nævus pigmentaires et leurs aspects seront évalués [39].

b) Marqueurs sériques

Aujourd'hui il n'existe pas de biomarqueurs du mélanome pertinents dans le diagnostic initial. Néanmoins, la mesure de la surexpression de la protéine S100 β peut être employée en anatomopathologie dans le diagnostic des tumeurs mélanocytaires par méthode immunohistochimique.

Le dosage de la protéine S100 β est aussi utilisé dans le suivi des mélanomes. La protéine S100 β est exprimée dans les mélanocytes, les cellules gliales, les cellules de Schwann, les chondrocytes, les adipocytes, les cellules de Langerhans cutanées ainsi que dans des tumeurs telles que les mélanomes [40].

Cette protéine intervient physiologiquement dans la régulation de la prolifération cellulaire, la communication intercellulaire ainsi que dans la transduction du signal intracellulaire.

Elle est présente dans des fluides biologiques comme le sang et l'urine de façon physiologique d'où son intérêt en biologie clinique [41]. Mais sa concentration plasmatique n'est augmentée de manière significative que dans les stades III et IV de la maladie, donc son dosage est à l'heure actuelle peu informatif au moment du diagnostic [40].

La mesure du marqueur LDH (Lactate DesHydrogénase) est le test le plus utilisé. C'est un facteur de mauvais pronostic dans les mélanomes métastatiques de haut stade mais il n'a pas d'intérêt dans le diagnostic précoce [41].

Le MIA ou (Melanoma inhibiting Activity) est une protéine sécrétée par les cellules du mélanome ainsi que par les mélanocytes et chondrocytes non néoplasiques mais en plus faible quantité. Sa sécrétion est accrue dans les tumeurs cutanées non mélanocytaires et les arthrites destructrices. Son rôle se situe dans la détermination

de la croissance tumorale et dans la diminution de l'interaction des cellules avec la matrice extracellulaire. Le stade du mélanome et son taux seraient liés, sa mesure pourrait être utile dans le suivi des rechutes [41].

c) Imagerie

Aucun examen d'imagerie n'est indiqué dans le stade I asymptomatique. Ils peuvent être réalisés dans le bilan initial, en fonction du stade supposé de la pathologie, de l'épaisseur du mélanome, des antécédents personnels du patient et dans l'éventualité d'un traitement adjuvant [42].

d) Ganglion sentinelle

Une des voies de dissémination de la tumeur est la voie lymphatique et le ganglion sentinelle est le premier ganglion drainant le territoire dans lequel se situe la tumeur. Il sera donc le premier touché par les micrométastases. La technique du ganglion sentinelle consiste à identifier le ganglion sentinelle et à mettre en évidence la présence ou non de micrométastases.

L'analyse du ganglion sentinelle de la tumeur permet une meilleure évaluation du pronostic initial. Il est meilleur en l'absence d'atteinte du GS et plus péjoratif si le GS est touché. Si l'indice de Breslow est inférieur à 1,5 mm, il n'y a pas d'indication à utiliser cette méthode car le risque de présence de micrométastases est faible [43].

e) Classification TNM

Suite aux examens diagnostiques initiaux, on établit le stade de la maladie selon la classification TNM des mélanomes de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) de 2001 [7]. Elle décrit l'extension tumorale au niveau du site primitif (critère Tumor), au niveau ganglionnaire (critère Node), au niveau des organes à distance (critère Metastasis) [44] [Annexe 2-4].

Le paramètre T (Tumor) regroupe les caractéristiques de la tumeur primaire : épaisseur et ulcération. L'épaisseur donne une indication sur l'étendue de la maladie au moment du diagnostic. Pour la mesurer on utilise l'indice de Breslow. L'ulcération en surface est aussi un facteur pronostic.

Le critère N (Nodes) correspond à l'envahissement des ganglions lymphatiques à proximité du mélanome et à la présence ou non de métastases en transit.

L'indice M (Metastasis) comprend la présence ou non de métastases à distance de la tumeur primitive ainsi qu'un taux élevé de LDH [32].

Les micrométastases sont des métastases ganglionnaires détectées à l'examen anatomo-pathologique du ganglion sentinelle alors que le ganglion n'est pas palpable ou après lymphadénectomie élective. Les macrométastases correspondent à un ganglion cliniquement palpable à l'examen clinique et métastatique.

f) Stade I, II, III, IV selon la classification de l’AJCC

La classification de l’AJCC et de l’UICC (Union Internationale contre le cancer) définit les quatre stades de la pathologie. C'est une classification pronostic basée sur les courbes de survie [45].

Au stade I, le mélanome est localisé, les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints, il n'y a pas de métastases localisées ou à distance.

Au stade II, le mélanome est plus épais ou avec des ulcérations. Il n'y a pas de micrométastases ou de macrométastases.

Au stade III, il y a un envahissement locorégional, quel que soit l'épaisseur du mélanome, c'est-à-dire qu'il y a une atteinte des ganglions lymphatiques ou présence de métastases en transit.

Le stade IV aussi appelé mélanome métastatique est caractérisé par la présence de métastases à distance [7][Annexe 1-5].

5. Critères pronostics

Le pronostic initial est établit après confirmation histologique du diagnostic et du bilan d'extension. Son objectif est d'évaluer l'espérance de guérison pour le patient et les stratégies thérapeutiques à mettre en place.

Au stade tumeur primaire, le pronostic dépend essentiellement du diagnostic précoce et de l'exérèse correcte. Les facteurs pronostics sont l'indice de Breslow et donc l'épaisseur tumorale mesurée. Il existe une corrélation entre l'épaisseur et la mortalité, l'ulcération qui a une valeur péjorative ; l'indice de Clark qui définit le niveau d'invasion et le franchissement de « barrières anatomiques ». Dans les mélanomes minces, l'indice de Clark ne semble pas apporter de renseignements additifs à l'indice de Breslow. Le phénomène de régression tumorale, caractérisé par un infiltrat inflammatoire sous la tumeur, peut entraîner une sous-estimation de l'épaisseur tumorale. L'analyse du ganglion sentinelle est aussi un marqueur de pronostic, ainsi que l'index mitotique, la présence d'une invasion vasculaire ou lymphatique et le taux de LDH [15], [31], [32], [46].

Le sexe masculin, l'âge avancé, la localisation du mélanome sur la tête, le cou, le tronc, sont des facteurs de mauvais pronostic ; alors qu'un mélanome situé aux membres sera comparativement plutôt de bon pronostic [31].

Au stade d'atteinte ganglionnaire, interviennent en plus des facteurs histologiques, le nombre de ganglions envahis.

Au stade d'atteinte métastatique, le pronostic est le plus péjoratif. La survie n'est en moyenne que de 6 à 8 mois. Les facteurs pronostics les plus importants sont les sites de localisation des métastases. En effet, les patients sans atteinte métastatique viscérale ou avec une seule atteinte viscérale ont en règle générale une survie plus

longue que ceux avec de multiples métastases viscérales [Figure 6]. Dans 18% à 27% des cas, les premières métastases sont viscérales. Les organes les plus touchés par les métastases sont les poumons puis le cerveau puis le foie et le squelette [2], [31], [46].

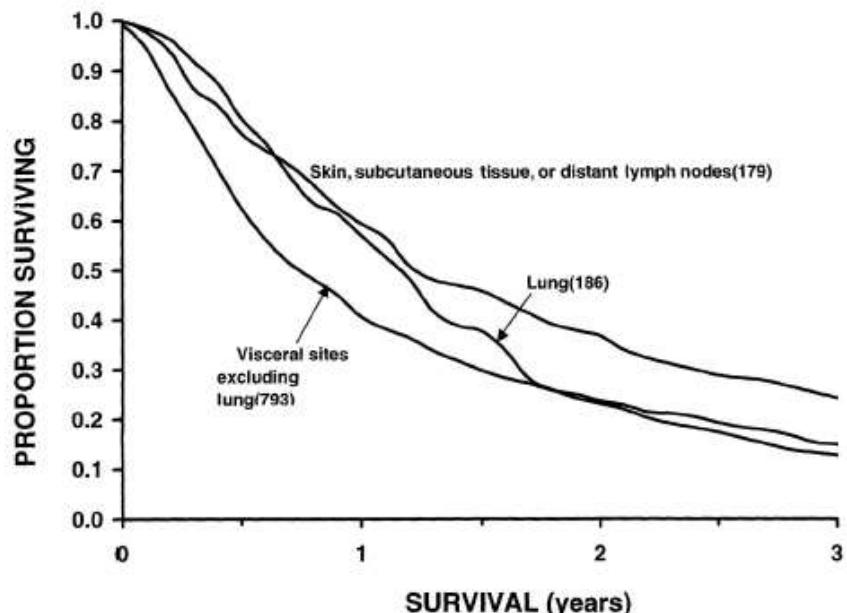


Figure 6 : Courbes de survie en fonction de l'atteinte métastatique [46]

La survie à 5 ans après traitement, tous stades confondus est de 77% [7]. Les courbes de survie du stade I au stade IV selon la classification de l’AJCC à 15ans permettent de comparer le taux de survie en fonction du stade du mélanome. Elles montrent que la survie du mélanome en stade I est élevée alors que celle pour le stade IV est très faible, d'où la nécessité d'un dépistage précoce [Figure 7]. Elles montrent aussi qu'au stade IV la proportion de survie est la plus faible et décroît le plus rapidement, passant de 1 à 0.1 en 5 ans et la proportion du taux de survie à 15 ans n'est seulement que de 0.1. Le taux de survie du stade III est de 0.3 à 15 ans, pour le stade II à 0.5 et le stade I à 0.8 [46].

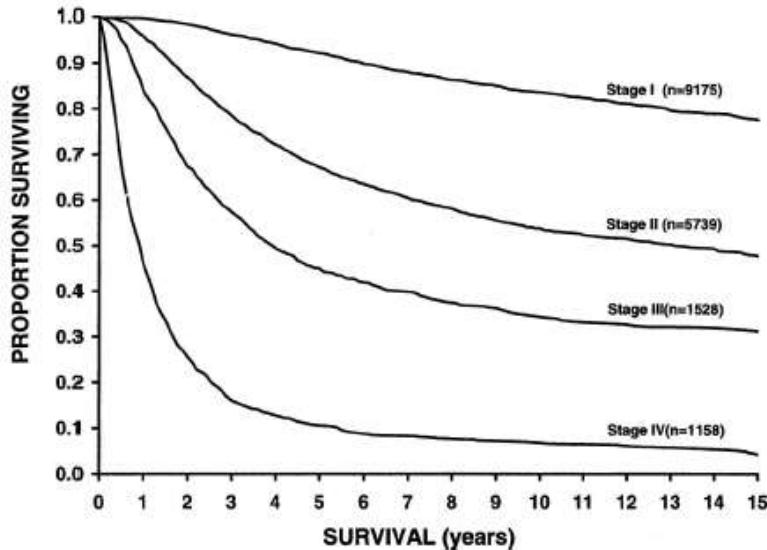


Figure 7 : Courbes de survie à 15 ans du stade I au stade IV [46]

D'après l'étude observationnelle MELODY, le taux de survie au stade III non opérable à 5 ans varie de 13 à 69%. Au stade IV, il n'est, à 1 an, que de 25 à 35%, avec un taux de survie moyen de 6 à 9 mois. Le taux de survie à 2 ans ne dépasse pas 8 à 12% et, à 5 ans, il est inférieur à 10% [47].

Le mélanome est le cancer cutané le plus agressif. Si son diagnostic est précoce les chances de guérison sont élevées. Par contre, si des métastases sont déjà apparues, le pronostic est très péjoratif.

III. Traitements

La stratégie thérapeutique à adopter est définie suite à un bilan pré-thérapeutique, après discussion en RCP et avec l'accord du patient. La tumeur, son type histologique, son stade, son degré d'extension, l'âge, les antécédents personnels, l'état de santé global du patient sont des critères qui interviennent dans sa mise en place.

Pour les patients atteints de tumeur de bas stade, son but est curatif. Pour les patients atteints de mélanomes de plus haut stade, son objectifs est de réduire le risque de récidives, d'agir sur le développement de la tumeur ou des métastases en ralentissant leur progression et de traiter les symptômes et afin d'améliorer la qualité de vie.

1. Traitement du mélanome au stade local

a) Traitement chirurgical

La chirurgie est le traitement de référence du mélanome de stade local, c'est à dire, des stades I et II. C'est aussi le seul traitement curatif du mélanome. La première exérèse chirurgicale permet de confirmer le diagnostic du mélanome. Une reprise d'exérèse préventive emportant les marges de sécurité est pratiquée dans la majorité des cas. Son but est d'éliminer les micrométastases locales. Les marges d'exérèse sont définies en fonction de l'épaisseur du mélanome. Les effets indésirables de ce traitement sont les complications liées à la chirurgie dermatologique [15], [42], [48].

b) Recherche du ganglion sentinelle

L'exérèse du ganglion sentinelle peut être réalisée en même temps que l'exérèse élargie. Son objectif est de déterminer si le premier relai ganglionnaire drainant le territoire de la lésion primitive est envahi, ou non, par des micrométastases de la tumeur. Cette intervention n'est pas toujours pratiquée et n'est proposée que lorsque

les ganglions lymphatiques sont palpables à l'examen clinique ou visibles à l'échographie ou s'il existe des métastases à distance. Elle renseigne sur le stade du cancer et donne une indication sur le pronostic ; le risque de récidive est plus important chez les patients dont le ganglion sentinelle est atteint.

Lors de cette intervention, le chirurgien réalise d'abord une injection périlymphatique de la tumeur d'un traceur coloré, le plus souvent, le bleu de méthylène et un traceur radioactif qui vont circuler dans le système lymphatique jusqu'au premier ganglion relais de la tumeur : le ganglion sentinelle (GS). Puis pendant l'intervention, le GS sera détecté par scintigraphie ou par recherche du ganglion coloré en bleu. Le ou les ganglions sentinelles sont prélevés, envoyés et analysés au laboratoire d'anatomopathologie afin déterminer si le ganglion sentinelle est positif, c'est-à-dire s'il contient des micrométastases, ou négatif s'il n'en contient pas. Les complications possibles de cette intervention sont celles de la chirurgie ganglionnaire en général, c'est-à-dire, infection, lymphangite, lymphœdème chronique ou lymphorrhée.

Le curage ganglionnaire systématique n'a pas démontré de bénéfice en termes de survie globale et la morbidité en résultant n'est pas négligeable. Sa pratique systématique a été abandonnée. Il n'est proposé que si le ganglion sentinelle est positif et que le mélanome est classé N1. Mais, l'intérêt de l'analyse du GS réside surtout dans le fait qu'elle permet une meilleure détermination du pronostic initial [15], [38], [43], [48].

c) Traitement adjuvant

L'immunothérapie est un traitement adjuvant à la chirurgie. Elle peut être proposée afin de diminuer le risque de récidives dans les mélanomes de stade II. L'immunothérapie par interféron alpha a pour objectif de stimuler les défenses immunitaires du patient contre les cellules cancéreuses du mélanome grâce à ses propriétés immunomodulatrices et antiprolifératives. L'interféron-alfa2a (Roferon®) bénéficie d'une AMM dans la prise en charge du mélanome malin de stade II après résection chirurgicale, c'est-à-dire avec un index de Breslow > 1,5 mm, sans atteinte ganglionnaire ni extension cutanée après exérèse chirurgicale. Elle doit être initiée

au plus tard 6 semaines après l'intervention chirurgicale. Sa posologie est de 3MUI trois fois par semaine en injection sous-cutanée pendant 18 mois. Elle peut être diminuée à 1.5MUI trois fois par semaine en cas d'intolérance [15], [42], [49].

Le traitement adjuvant par interféron-alpha2a doit être considéré comme une thérapeutique optionnelle car, à très faible dose (1MUI) ou sur de courte période (inférieure à 3 mois), il n'a pas montré de bénéfices en termes de survie globale ou de survie sans récidive chez les patients atteints d'un mélanome cutané. A faible dose (3MUI), il semble améliorer la survie sans récidive mais est sans effets sur la survie globale. De plus sa toxicité pour les patients est non négligeable. Ses effets secondaires sont généralement plus importants en début de traitement et sont variables d'un patient à l'autre. Le syndrome pseudo-grippal est l'effet indésirable le plus décrit. Il est caractérisé par de la fatigue, de la fièvre, des frissons, une perte d'appétit, des myalgies, des céphalées, une arthralgie. Les autres effets indésirables décrits sont des troubles digestifs, une alopecie réversible à l'arrêt du traitement et une hématotoxicité nécessitant une adaptation de la posologie [38], [42], [50], [51].

Pour les patients atteints d'un mélanome avec un indice de Breslow inférieur à 1.5mm et sans envahissement ganglionnaire, aucun traitement adjuvant n'est indiqué. Les recommandations pour les patients atteints de mélanome cutané avec un indice de Breslow supérieur à 1.5mm et/ou un envahissement ganglionnaire sont l'absence de traitement adjuvant [38].

d) Mesures de suivi après le traitement

Il est nécessaire de mettre en place une stratégie de surveillance chez les patients ayant déjà été traités pour un mélanome afin de réaliser le dépistage le plus précoce possible en cas de nouveau mélanome et le diagnostic le plus rapide en cas de récidives.

Les patients traités pour un mélanome de stade I doivent faire l'objet d'un suivi comportant un examen clinique complet tous les 6 mois pendant 5 ans, puis tous les

ans durant toute la vie. Ils doivent aussi être formés à l'autodépistage de nouveaux mélanomes ou de récidives [31].

Les patients ayant développé un mélanome de stade II a et b doivent être suivis par un examen clinique complet tous les 3 mois pendant 5ans, puis une fois par an et doivent aussi être formés à l'autodépistage. Si nécessaire une échographie des zones de drainage peut être réalisée tous les 3 à 6 mois pendant 5ans. A ces stades, les examens d'imageries complémentaires ne font l'objet d'aucune recommandation. Au stade II c, en plus des mesures précédentes, des examens d'imagerie complémentaires peuvent être réalisés afin de rechercher des métastases à distance, pendant les 5 premières années, car le risque de récidive tardive est compris entre 0.8% et 6.6% (ce risque étant corrélé à l'indice de Breslow) [7], [31], [38], [42].

2. Traitement au stade métastases ganglionnaires

Au stade III, les traitements de référence sont la chirurgie ainsi que le curage ganglionnaire. L'immunothérapie et la radiothérapie sont des traitements adjuvants visant les micrométastases. Leur utilisation peut être discutée selon les situations [42].

a) Curage ganglionnaire

Le curage ganglionnaire n'est pas systématique. Il est réalisé le plus souvent à la suite d'un ganglion sentinelle positif. Il consiste en le retrait des ganglions lymphatiques drainant la tumeur primitive [43], [52].

b) Traitement adjuvant

i. Immunothérapie

Son utilisation est basée sur le fait que le risque de récidive de la maladie au stade micrométastases est élevé et que sur le fait que la maladie semble être plus sensible à un traitement mis en place tôt. En effet, les patients atteints d'un mélanome de stade III ont un risque élevé de récidive après le traitement par chirurgie. Le traitement par immunothérapie, à ce stade, est administré dans le but de diminuer durablement le risque de récidive [49], [53].

Selon une étude menée en France, les traitements adjuvants ont été proposés à 62% des patients en stade III et 80% de ces traitements adjuvants étaient des traitements par interféron à haute dose. Ce traitement a effectivement été mis en place chez 40% des patients selon le protocole Kirkwood. Le refus par le patient est la première cause de non mise en place du traitement (77%). Le traitement a été arrêté chez 28% des patients pour 60% à cause de problèmes de tolérance clinique et biologique [54]. Son effet sur la survie sans progression a été démontré mais son bénéfice en termes de survie globale n'est pas prouvé. C'est pourquoi la mise en place d'un traitement par interféron des patients au stade III est décidé au cas par cas [55].

L'interféron alpha2b (IntronA®) possède une AMM en tant que traitement adjuvant du mélanome, chez des patients dont la rémission a été obtenue par chirurgie, mais considérés comme à haut risque de rechute systémique, soit chez les patients ayant une atteinte des ganglions lymphatiques. Sa posologie est de 20MUI/m²/j IV, 5 jours sur 7 pendant un mois puis 10 MUI/m², en SC, 3 fois par semaine pendant 48 semaines. Ses effets secondaires sont fréquents, dose-dépendants et sont sévères dans 10% des cas. Ils se manifestent par un syndrome pseudo-grippal pendant 72h suivant l'injection mais s'atténuant au bout d'un mois de traitement, des troubles de la formule sanguine tels que des leucopénies, des troubles du métabolisme tels que l'anorexie, des troubles psychiatriques tels que la dépression, les insomnies, l'anxiété, l'instabilité émotionnelle. Ces effets indésirables et la durée de traitement

impactent fortement la qualité de vie du patient et peuvent se traduire par une mauvaise compliance des patients au traitement [4], [53], [56].

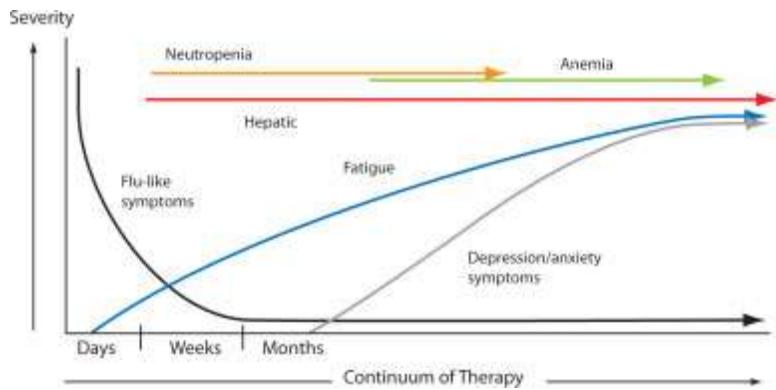


Figure 8 : Courbes de manifestation des effets secondaires du traitement par IFN- α 2b pendant du traitement [53]

ii. Radiothérapie

Elle n'a pas de rôle prophylactique. La radiothérapie est recommandée en post-opératoire dans le traitement palliatif des métastases inopérables, inaccessibles [4], [32].

c) Surveillance après le traitement

La surveillance des patients atteints d'un mélanome cutané de stade III, en rémission, dépend de l'administration ou non de traitement par interféron. Si c'est le cas, la surveillance clinique et biologique doit au moins être réalisée tous les mois. S'il n'y a pas de traitement par interféron, la surveillance clinique doit au moins être réalisée tous les trois mois [39].

3. Traitement au stade d'atteinte à distance

La médiane de survie des patients atteints de mélanome au stade IV n'est que de 6 à 8 mois [57]. L'objectif du traitement est principalement palliatif. Selon la situation, les différentes options thérapeutiques pouvant être discutées afin d'évaluer les

risques et bénéfices sont : la chirurgie, le curage ganglionnaire, l'immunothérapie et la radiothérapie. Ces traitements spécifiques s'accompagnent, en parallèle, de soins de support. Leurs objectifs sont d'apporter un accompagnement global du patient et d'améliorer sa qualité de vie grâce à des mesures de soins et de soutiens prodiguées par une équipe pluridisciplinaire [42], [48], [58].

a) Chirurgie

La chirurgie, quand elle est possible, a un objectif uniquement palliatif afin de prévenir les symptômes et d'améliorer la qualité de vie du patient. Son utilisation doit systématiquement être discutée en RCP [4], [42], [54], [59].

b) Radiothérapie

Son objectif est le traitement palliatif des métastases osseuses, des compressions médullaires, des métastases cutanées ou ganglionnaires inopérables et des métastases cérébrales multiples [15].

c) Chimiothérapie

Les mélanomes sont des tumeurs peu chimiosensibles. La dacarbazine et la fostémustine sont les deux molécules les plus utilisées dans cette indication. Cependant il n'existe pas de protocole standardisé [60]. La réponse complète à ces traitements est rare, aussi leur objectif est de freiner l'évolution de la maladie et de soulager les symptômes [4].

i. Dacarbazine (Déticène®)

C'est la chimiothérapie de référence, depuis plus de 20 ans, dans le traitement du mélanome métastatique. La dacarbazine est couramment dénommée DTIC. C'est le sigle de sa formule simplifiée DTIC (Diméthyl-Triazéno-Imidazole-Carboxamide) Le DTIC est une prodrogue nécessitant un premier passage hépatique pour être activée. Son métabolite actif est le mitozolomide. Cet analogue des bases puriques

se comporte comme un agent alkylant, c'est-à-dire qu'il va créer des ponts intracaténaires et intercaténaires sur les acides nucléiques [61]. Le taux de rémission dû à cet agent alkylant est seulement de 5 à 12%, lorsqu'elle est utilisée seule. L'estimation du taux de rémission dépend des études mais, quelques soient les études, il ne dépasse pas 20% [4], [46], [59]. De plus ses réponses sont rares en cas de métastases viscérales et anecdotiques en cas de métastases cérébrales. Les métastases cutanées, ganglionnaires ou pulmonaires sont celles qui répondent le mieux à ce traitement [39].

En monothérapie, la posologie recommandée, d'après l'AMM, est de 2,4 à 4,5 mg/kg/jour. Le traitement est administré en IV pendant 4 à 5 jours tous les 21 à 28 jours [62]. Dans le référentiel du GROUM, le DTIC est administré à raison de 1000mg/m²en une perfusion tous les 21 jours. Avant chaque cure, un examen clinique complet ainsi que des examens sanguins doivent être réalisés afin de déterminer si l'état de santé du patient permet l'administration du traitement. En cas d'anomalie, la cure peut être annulée, reportée, ou la posologie diminuée.

Le DTIC présente une forte toxicité digestive et les effets secondaires les plus fréquents sont des nausées, des vomissements et des diarrhées. Les nausées et les vomissements débutent généralement 1 à 2 heures après l'administration et peuvent durer jusqu'à 12h après celle-ci chez 90% des patients. Ils sont généralement résolus par l'administration d'antihémétiques. Une toxicité hématologique dose-dépendante est décrite chez 30 à 50% des patients [47].

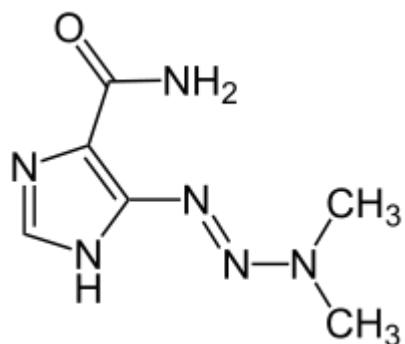


Figure 9 : Formule chimique de la dacarbazine

Durant deux décennies, plus de trente études ont testé de nouveaux agents ou des combinaisons comparés au DTIC seul, mais aucune n'a montré d'amélioration significative de la survie [48], [63].

ii. Témozolomide (Témodal®)

Cet autre agent alkylant est une prodrogue du DTIC. Il a l'avantage d'avoir la même efficacité que le DTIC et de passer la barrière hémato-méningée, ainsi que de pouvoir être administré par voie orale en ambulatoire. De plus, sa biodisponibilité est bonne, il ne nécessite pas de passage hépatique pour être activé et sa toxicité digestive est moins importante que celle du DTIC. Son taux de réponse est similaire à celui du DTIC.

Il ne dispose pas d'AMM en France dans cette indication. Cependant, il a été retenu dans le référentiel du GROUM (GRoupe OUest Mélanome) en traitement de troisième ligne des métastases cérébrales après l'échec de la fotémustine et de l'ipilimumab chez les patients non porteurs de la mutation c-KIT. Il est administré, dans ce référentiel, en monothérapie, par voie orale, en une prise par jour pendant 5 jours tous les 28 jours. Sa posologie est de $150 \text{ mg/m}^2/\text{j}$ pendant le premier cycle, puis $200 \text{ mg/m}^2/\text{j}$ les cycles suivants en l'absence de toxicité hématologique de grade III ou IV. Il est aussi intégré dans le référentiel du réseau de cancérologie d'Aquitaine [4], [15], [61], [64], [65], [66].

Nausées, vomissements, constipation, toxicité hématologique, anorexie, maux de tête et fatigue sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés. Avant la mise en place du traitement, un bilan préalable doit être réalisé, puis après 21 jours, puis tous les mois. La posologie sera adaptée en fonction de la tolérance hématologique [64].

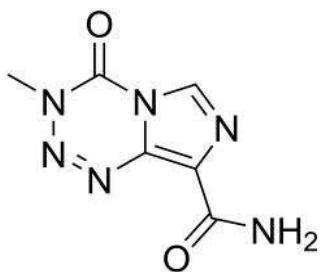


Figure 10 : Formule chimique du témozolomide

iii. Fotémustine (Muphoran®)

Cette chimiothérapie est indiquée dans le mélanome métastatique disséminé. Le Muphoran® est un agent alkylant de la famille des nitroso-urées. Il franchit la barrière hémato-méningée, ce qui fait de cette molécule la chimiothérapie de référence des métastases cérébrales. Le taux de réponse est de l'ordre des 20% et le taux de réponse totale atteint les 5%. Le schéma thérapeutique est composé d'un traitement d'attaque, soit 3 administrations consécutives à une semaine d'intervalle, suivies d'un repos thérapeutique de 4 à 5 semaines ; puis d'un traitement d'entretien : une administration toutes les 3 semaines. La posologie habituelle est de 100 mg/m² [15], [48].

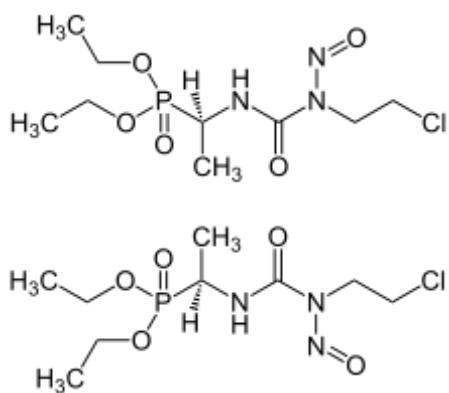


Figure 11 : Formule chimique de la fostémustine

Cette molécule est peu毒ique sauf pour les lignées plaquettaires. Son principal effet indésirable est une toxicité hématologique se manifestant par une leucopénie et une thrombopénie dose-dépendante réversible. Des nausées et des vomissements

peuvent apparaître dans les 2 à 6 heures suivant l'administration dans 50% des cas. Une augmentation modérée et transitoire des enzymes hépatiques touche 30% des patients. Les précautions d'emploi sont l'administration d'antiémétique et la surveillance préalable puis hebdomadaire de la formule sanguine et des fonctions rénales et hépatiques [67].

Le choix de la molécule de chimiothérapie de première intention est fonction du site métastatique. Pour toutes les métastases viscérales et osseuses, la molécule privilégiée est la dacarbazine. En cas d'atteintes cérébrales, les molécules d'abord sont la fotémustine ou le témozolomide.

Les meilleurs taux de réponses à ces traitements ont été observés dans les localisations cutanées, sous-cutanées ou pulmonaires. Pour toutes ces molécules, la réponse complète ne dépasse pas 10% des cas et la médiane de réponse se situe seulement entre 4 et 6 mois [4], [68].

d) Immunothérapie

De nombreuses molécules activatrices du système immunitaire contre la tumeur ont été testées dans le traitement du mélanome métastatique.

i. Interferon- α 2b

L'interféron α 2b ne possède plus d'AMM dans cette indication actuellement. De premières études avaient mis en évidence un taux de réponse objective d'environ 15% et une réponse complète de 5%, ce qui lui avait permis d'obtenir son AMM, mais des études ultérieures ont montré des taux de réponse faibles, inférieures à 15%, ont conduit au retrait de l'AMM [68].

ii. Interleukin IL-2 (Proleukin®)

Au niveau endogène, la cytokine IL-2 est une glycoprotéine immunomodulatrice produite par les lymphocytes T. Elle active les lymphocytes T, les cellules Natural Killer (NK) et les Lymphokine-Activatad Killer (LAK). Les IL-2 peuvent être produits en grande quantité par génie génétique. L'utilisation d'IL-2 en immunothérapie repose sur le fait que son administration pourrait augmenter l'activité des LT contre les cellules tumorales [69]–[71].

Dans les premières études, le taux de réponse estimé était de 20% dans le mélanome métastatique, mais les études suivantes ont montré que le traitement par IL-2 seul n'apportait pas de réel bénéfice au patient [4], [59].

Le taux de rémission n'est que de 5% avec l'IL-2 en monothérapie à forte dose. De plus, il est associé à une toxicité importante touchant plusieurs organes. L'effet indésirable le plus critique est le syndrome de fuite capillaire. Il s'agit d'un choc clinique marqué par l'exagération de la perméabilité capillaire. Les symptômes sont : un œdème, une hypotension, une défaillance d'organes due à la fuite du sang, notamment au niveau cardiaque. Les efforts menés pour réduire la toxicité de l'IL-2, par la coadministration de traitement symptomatique et la diminution de la posologie n'ont montré que peu d'effets [4], [72].

Initialement, l'administration de ce traitement était associée à un fort taux de mortalité. Aujourd'hui, grâce à une meilleure connaissance et une meilleure maîtrise de ses effets indésirables, la morbidité reste élevée mais le taux de mortalité est moins important. L'IL-2 bénéficie d'une AMM aux Etats-Unis dans cette indication. En France, il n'est pas utilisé en routine [72], [73]. Les cytokines dans le traitement du mélanome de stade avancé ont des résultats comparables aux chimiothérapies classiques.

L'association IFN- α et IL-2 ne semble pas augmenter la survie mais augmente la toxicité [68].

iii. Biochimiothérapie

Des essais de combinaison d'agents cytostatiques et de cytokines ont été menés mais ils n'ont pas démontré qu'elles apportaient des bénéfices en termes de survie globale. De plus la toxicité des chimiothérapies a été augmentée par l'ajout d'immunothérapie [4], [59].

Les combinaisons de plusieurs agents cytostatiques entre eux ou de plusieurs agents cytostatiques et de cytokines ont montré un meilleur taux de rémission que celui de la monothérapie (12-49%) mais sont sans effets sur la survie globale.

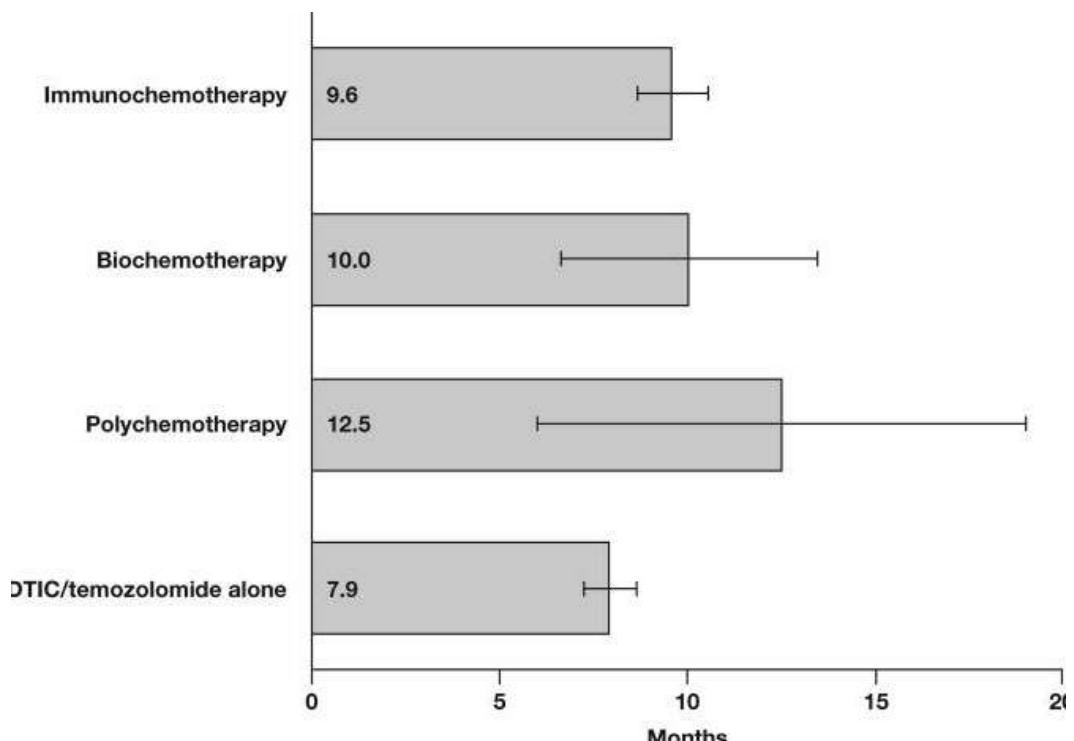


Figure 12 : Survie globale des patients atteints de mélanome métastatique traités par les différentes biochimiothérapies [74]

De ce fait, les monochimiothérapies ou les monoimmunothérapies sont préférées aux polychimiothérapies ou aux polychimio-immunothérapies [4].

L'amélioration du taux de survie constatée ces 30 dernières années repose sur le diagnostic précoce car le pronostic du mélanome métastatique est toujours extrêmement défavorable. En effet les mélanomes métastatiques sont des tumeurs très agressives à potentiel métastatique élevé. Les résultats décevants de la prise en charge du mélanome métastatique par chimiothérapie ou immunothérapie montrent la nécessité de trouver d'autres alternatives thérapeutiques. Les thérapies ciblées développées grâce à une meilleure connaissance de la cellule tumorale du mélanome constituent un nouvel espoir car ce sont des traitements ciblant une anomalie spécifique de la tumeur.

Chapitre II : Les apports des thérapies ciblées dans la thérapeutique du mélanome métastatique

I. Les thérapies ciblées

1. Rappels

Grâce aux progrès, réalisés dans les années 1990-2000, sur la compréhension du fonctionnement des voies de signalisation et des protéines impliquées dans le mécanisme de transformation tumorale, les thérapies ciblées ont pu être développées. Elles offrent un nouvel espoir de traitement du mélanome métastatique en ciblant l'anomalie à l'origine du cancer [75].

Les thérapeutiques utilisées jusqu'à présent dans le traitement du mélanome métastatique n'ont montré que des bénéfices très limités en terme de fréquence de réponse et d'efficacité. La médiane de survie des patients atteints de mélanome métastatique traités par chimiothérapies classiques n'est que de 8,7-15 mois [57].

Les thérapies ciblées agissent en se fixant sur des cibles impliquées dans la tumorigenèse. Ces cibles sont des récepteurs, des molécules, des protéines participant au fonctionnement de la machinerie cellulaire en intervenant dans la prolifération, la différenciation, la survie et l'invasion des cellules tumorales et du trauma. Ces cibles sont en fait capables de traduire le signal d'une molécule informationnelle en un effet spécifique de cette cellule et de cette molécule. Elles doivent être exprimées ou surexprimées par une forte proportion de cellules tumorales afin de faciliter l'accès du médicament [76].

L'utilisation des thérapies ciblées est spécifique de chaque tumeur, de chaque personne. Il est donc nécessaire de caractériser les altérations oncogéniques de chaque tumeur et de rechercher celles sur lesquelles il est possible d'intervenir [48].

En 2000, Hanahan et Weinberg ont défini six capacités obtenues au cours du processus tumoral, soit six types de cibles pertinentes aux thérapies ciblées :

- Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération,

- Perte de la capacité de mort programmée,
- Perte du contrôle du cycle cellulaire,
- Acquisition du phénotype d'immortalité des lignées cellulaires,
- Développement des capacités d'invasions et de métastases,
- Mise en place d'une angiogenèse spécifique à la tumeur [77] (Figure 13).

Ces propriétés ont été acquises suite à des surexpressions protéiques, des mutations activatrices, des amplifications génétiques, ainsi que par la perte d'expression de gènes suppresseurs de tumeurs à cause des mutations inhibitrices, ou encore par la dérégulation des facteurs de croissance ou du signal de transduction [78].

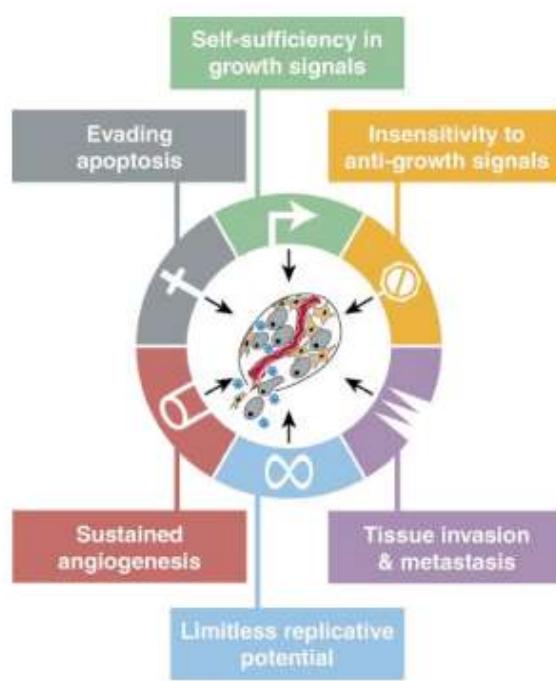


Figure 13 : Les mécanismes de l'oncogenèse selon Hanahan et Weinberg [77]

Depuis, d'autres capacités des cellules cancéreuses ont été mises en évidence par Hanahan et Weinberg. Il s'agit de la dérégulation du métabolisme énergétique cellulaire, de la capacité à éviter la destruction par le système immunitaire, de l'instabilité et des mutations du génome et de l'inflammation favorisant les tumeurs ainsi que la possibilité d'immortalité (Figure 14). Ces propriétés nouvellement

découvertes représentent des cibles potentielles pour le développement de molécules de thérapies ciblées [79].

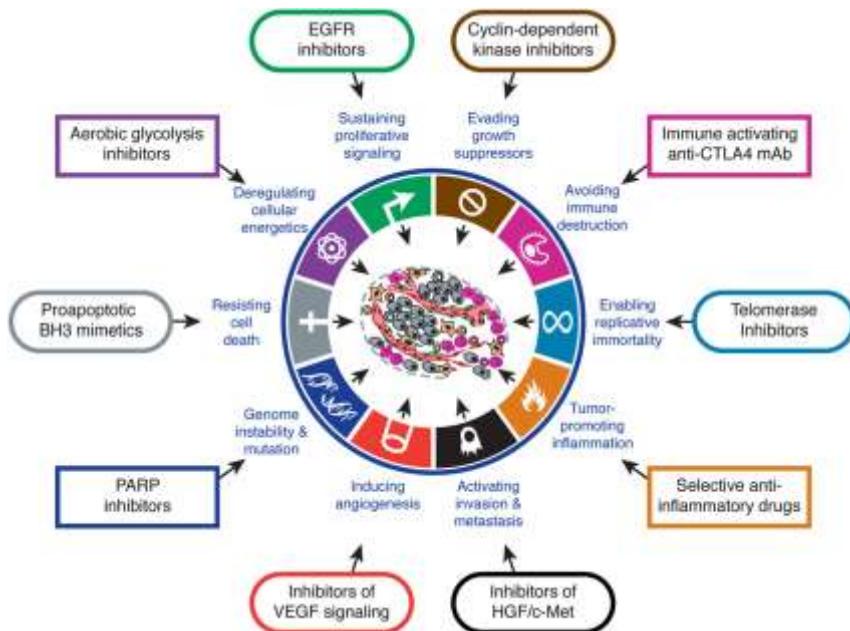


Figure 14 : Les cibles thérapeutiques des voies de signalisations du cancer [79]

2. Les cibles de la thérapie ciblée

Les familles de thérapies ciblées (TC) peuvent être classées en fonction de la propriété tumorale visée. Ainsi il existe des thérapies ciblées inhibitrices du signal de transduction, luttant contre l'échappement aux signaux antiprolifératifs et l'autosuffisance en signaux prolifératifs; des thérapies ciblées dirigées contre l'échappement à l'apoptose; des molécules combattant l'angiogenèse tumorale; des inhibiteurs de la réplication et les inhibiteurs du potentiel invasif et métastatique [77], [78].

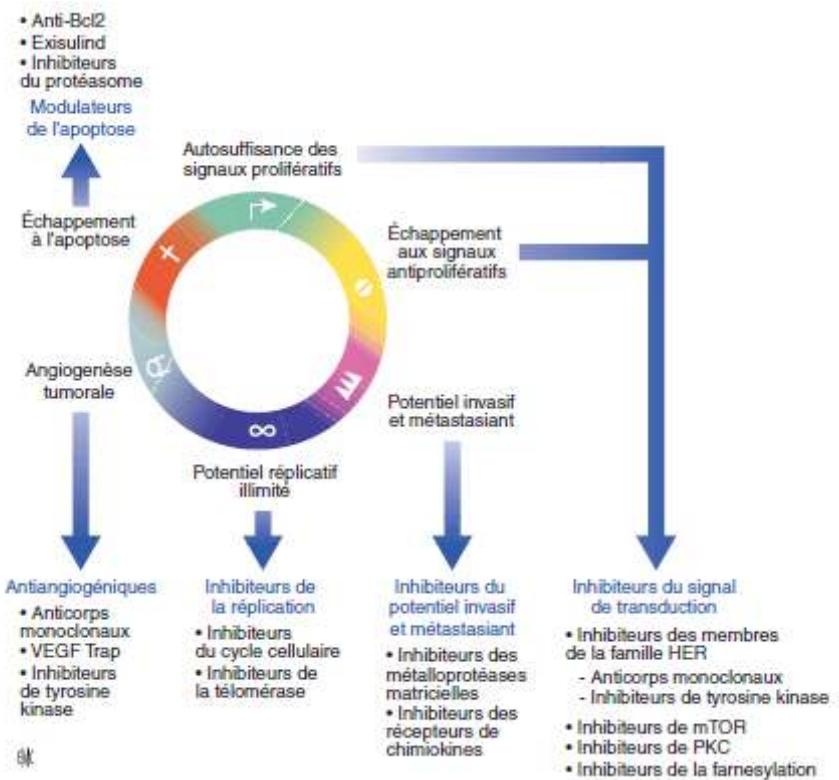


Figure 15 : Principales cibles des différentes classes de thérapies ciblées [78]

Le domaine d'action potentiel des thérapies ciblées est vaste, c'est pourquoi dans cette partie seront plus particulièrement abordées les cibles des thérapies ciblées utilisables ou envisageables pour le traitement du mélanome. Ainsi nous étudierons les protéines clés et leurs voies d'activation au niveau de la tumeur et de son microenvironnement. Ces cibles peuvent être des tyrosines kinases (TK), des phosphatases, des protéosomes, les TC visant leurs sites catalytiques ou domaine fonctionnel.

Pour être actives, les thérapies ciblées dirigées contre les tyrosines kinases doivent se fixer sur un récepteur cible. Il en existe deux types au niveau de la cellule : les récepteurs à activité tyrosine-kinase et les récepteurs cytoplasmiques.

Les tyrosines kinases sont des protéines intervenant dans la signalisation cellulaire. Elles ont un rôle dans de nombreuses pathologies telles que le cancer, le diabète, les maladies cardiovasculaires et nerveuses [80]. Sous la forme activée, ce sont des enzymes qui interviennent dans la régulation de processus physiologiques tels que :

- La prolifération cellulaire,
- La progression du cycle cellulaire,
- L'homéostasie métabolique,
- L'activation de la transcription,
- La transmission neuronale,
- La différenciation, le développement, le vieillissement des cellules.

Les activités de tyrosine phosphorylation, c'est-à-dire de transfert d'un résidu phosphate d'une molécule d'ATP sur un substrat, peuvent être dérégulées dans le processus cancéreux, soit par mutations, soit par sous- ou surexpressions. C'est sur ce constat des molécules, que les inhibiteurs de tyrosine-kinase (ITK), ont été développés. Leur but est de s'opposer aux activations aberrantes des tyrosines kinase [76].

a) Les cibles membranaires : les récepteurs à activité tyrosine kinase

Aujourd'hui on connaît approximativement 500 protéines kinase [80] et une soixantaine de récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK). Ils sont répartis dans dix-huit familles différentes. La majorité a pour ligands naturels des facteurs de croissance. Les récepteurs de facteur de croissance EGF (Epidermal Growth Factor), FGF (Fibroblastic Growth Factor), KIT sont notamment impliqués dans la prolifération tumorale mélânique [81], car ils peuvent être sujets à des altérations oncogénétiques quantitatives ou qualitatives. Les récepteurs du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) impliqués dans l'angiogenèse, peuvent aussi être sujets à des mutations. Ces lésions sont rencontrées dans de nombreux cancers, elles peuvent causer l'activation du récepteur sans ligand et la prolifération tumorale, ce qui en fait des cibles intéressantes pour le développement de thérapies ciblées [82].

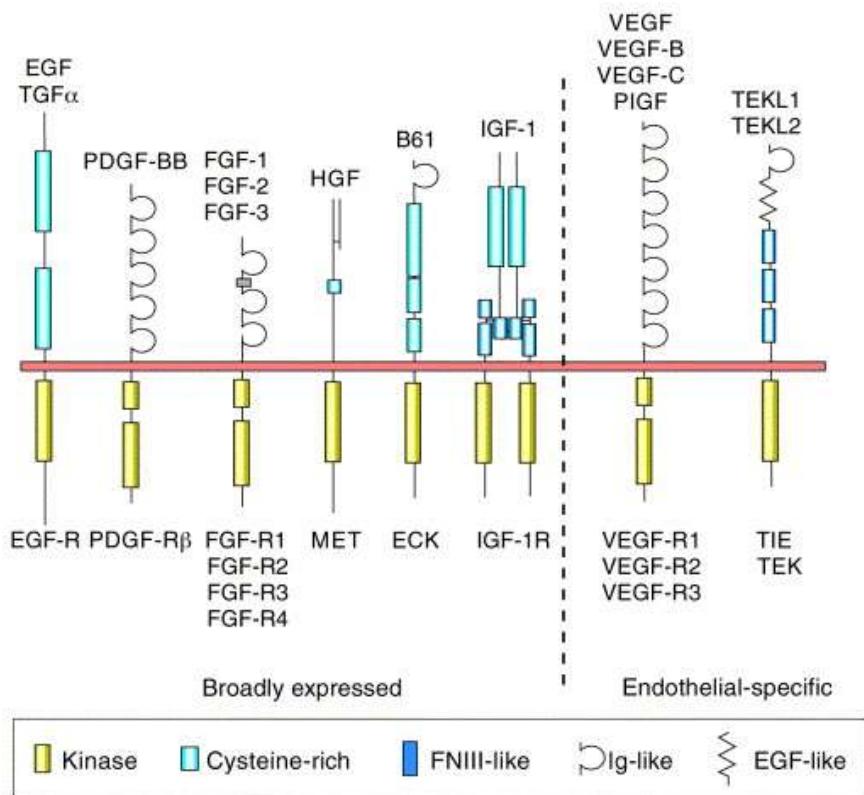


Figure 16 : Exemples de RTK [83]

Les signaux de prolifération ou facteurs de croissance transmettent l'information à la cellule via un récepteur membranaire doté d'activité tyrosine kinase, sur lequel ils activent la dimérisation puis l'autophosphorylation des résidus tyrosines. Ceci va initier deux cascades de transmission du signal : la cascade des MAP kinases et la cascade des PI3K.

Les cellules normales nécessitent des signaux de croissance pour se multiplier ; ils sont transmis par des récepteurs membranaires. Les cellules tumorales peuvent se propager sans ces signaux en synthétisant leurs propres facteurs de croissance car elles ont acquis d'une autonomie vis-à-vis des facteurs de croissance.

Des tyrosines kinases cytoplasmiques participant à la transmission du signal peuvent aussi être dérégulées. Elles sont surexprimées dans de nombreux cancers et peuvent donc constituer des cibles potentielles à des thérapies ciblées.

Un important complexe ayant acquis une indépendance vis-à-vis des facteurs de croissance est le complexe de la voie des MAP kinase. Des altérations sont possibles sur chacun des composants de la voie. Dans 25% des tumeurs, des altérations de Raf sont présentes [78].

i. Les RTK : fonctionnement

Ces récepteurs membranaires sont des glycoprotéines transmembranaires qui sont composées de trois parties : un domaine extracellulaire N-terminal, un domaine membranaire et un domaine intracellulaire C-terminal. Le domaine intracellulaire est formé de deux boucles, une première où se fixe l'ATP et une seconde contenant le site d'activation catalytique. Il peut prendre deux configurations différentes. Lorsqu'il est inactif, le récepteur a la conformation d'un monomère et son domaine kinase est en configuration inactive, fermée, la boucle d'activation masquant le site de fixation à l'ATP. La fixation d'un ligand extracellulaire sur le récepteur le fait se dimériser. Le domaine kinase passe alors sous forme active [84]. Cette nouvelle conformation permet le rapprochement de deux domaines tyrosine kinase et l'autophosphorylation croisée des deux résidus tyrosine. Ces résidus sont ensuite reconnus par des protéines activant des voies de transduction conduisant à la prolifération cellulaire (figure 16) [82].

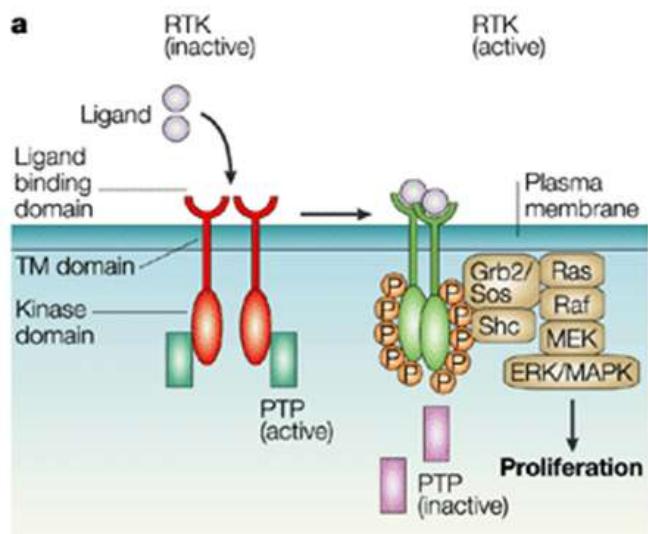


Figure 17 : Activation des RTK et transduction [82]

- *Les molécules inhibant les RTK*

Deux types de molécules sont utilisés pour inhiber les RTK : les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de tyrosine kinase. Leurs sites d'actions sont différents. Les anticorps monoclonaux anti-RTK agissent au niveau extracellulaire en entrant en compétition réversible avec le ligand naturel du RTK, ce qui empêche sa dimérisation et donc son activation. Les anti-tyrosine kinases (ATK) agissent au niveau intracellulaire en inhibant la partie tyrosine kinase par compétition avec l'ATP (Figure 17).

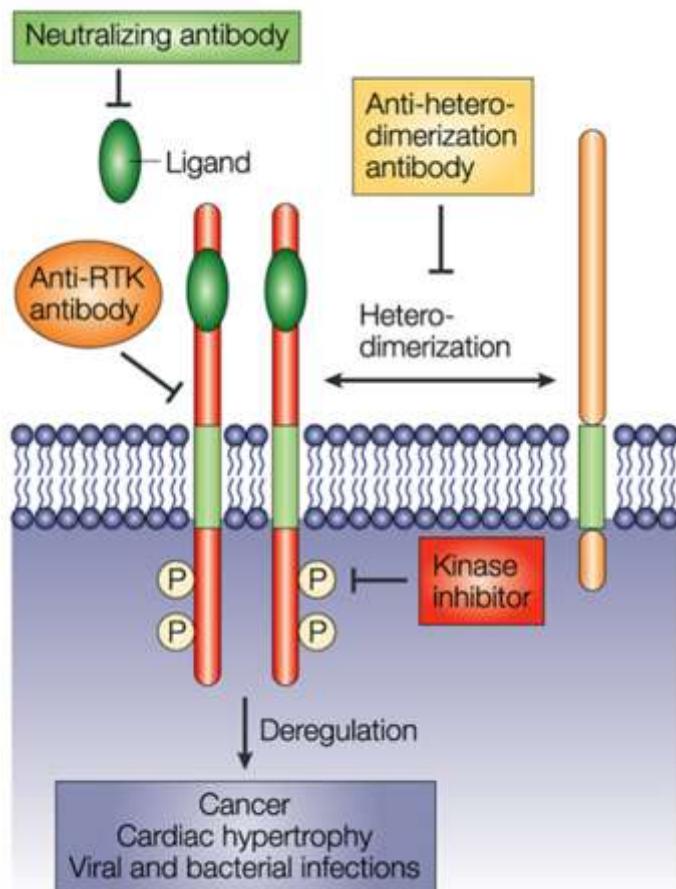


Figure 18 : Sites d'intervention des molécules thérapeutiques sur les récepteurs de tyrosine-kinase [85]

- *Anticorps monoclonaux (Acmo)*

Ils sont utilisés dans divers domaines thérapeutiques tels que l'oncologie, la cardiologie, l'infectiologie, l'allergologie. En cancérologie, leur but est de cibler un antigène spécifique de la cellule cancéreuse, vital pour elle, et présent en grande quantité. Pour cela, ils agissent en entrant en compétition à l'extérieur de la cellule cible avec le ligand naturel du récepteur membranaire à activité tyrosine-kinase ciblé (figue 17). Ils sont spécifiques d'un seul antigène [86], ce qui leur confère l'avantage d'être plus sélectifs que les inhibiteurs de tyrosine kinase [82].

Apparus en 1975, les premiers anticorps monoclonaux étaient des immunoglobulines d'origine totalement murine, portant le suffixe -momab. Ils avaient les inconvénients

d'être de durée d'action courte et immunogènes. Grâce au progrès réalisés en biologie moléculaire, ont été créés des anticorps chimériques, portant le suffixe -zumab, avec une partie murine et une partie humaine. Aujourd'hui les anticorps monoclonaux utilisés sont entièrement humains, portant le suffixe -mumab. Ils ont l'avantage d'être beaucoup moins immunogène que les anticorps murins et donc beaucoup mieux tolérés [84].

Nombres de molécules ont déjà obtenu des AMM ou ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) nominative ou de cohorte dans diverses indications. Ainsi le trastuzumab possède une AMM depuis 2000, C'est un anticorps monoclonal utilisé contre le domaine extracellulaire du récepteur HER2 dans le cancer du sein surexprimant HER2.

Ces nouvelles thérapeutiques sont porteuses d'espoir dans le traitement de pathologies où la chimiothérapie seule n'est pas efficace [86].

- *ITK membranaires*

Les ITK sont des molécules de bas poids moléculaire. Elles diffusent à travers la membrane et interviennent en ciblant la partie intracellulaire des TK membranaires. Les ITK peuvent être spécifiques d'une TK ou plurifonctionnels et capables de cibler plusieurs TK différentes. Les liaisons établies avec les cibles peuvent être, selon les molécules, réversibles ou irréversibles. Les molécules, développées jusqu'à aujourd'hui, sont en rapport avec les principales TK dont les surexpressions ont été mises en évidence dans les cellules tumorales : EGRF, VEGF, HER, KIT [87].

Le premier inhibiteur de tyrosine kinase développé est l'imatinib. Il est notamment utilisé dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique et fait l'objet d'études dans d'autres indications.

En comparaison aux anticorps monoclonaux qui nécessitent une administration par voie injectable, les ITK ont l'avantage d'être administrés par voie orale. Tous les ITK

utilisés aujourd'hui ont un domaine d'action lié au site de liaison de l'ATP, bloquant ainsi le domaine tyrosine-kinase [76].

ii. KIT

c-KIT est un récepteur à activité tyrosine kinase du facteur de croissance PDGF (Platelet-derived growth factor). Il est exprimé dans de nombreux types de cancers dont le mélanome. Inactif il se présente sous la forme d'un monomère. Activé par la fixation de son ligand naturel SCF (Stem Cell Factor), il se dimérisé et intervient dans des fonctions telles que la prolifération cellulaire et l'apoptose en participant aux quatre voies de signalisation : RAS-RAF-ERK, PI3K-AKT, PLCgamma et STAT (figure 18). Dans les processus tumoraux, il peut subir des mutations entraînant des gains de fonctions et des amplifications géniques. C'est pourquoi KIT a un rôle important dans l'oncogenèse [88].

KIT est connu pour avoir un rôle important dans le développement des mélanocytes et est exprimé par les mélanocytes matures. Il est fréquemment impliqué dans les mélanomes de type ALM, c'est-à-dire les mélanomes non liés à une exposition solaire intermittente. Ce groupe ne représente qu'une faible proportion des mélanomes, chez les populations de type caucasiennes et il est proportionnellement plus présent chez les populations asiatiques [89].

L'anomalie recherchée est une mutation activatrice dans le domaine kinase, notamment sur l'exon 11 ou sur les exons 13 et 17. Sa recherche, dans les mélanomes ALM, est réalisée dans les mêmes conditions que celle de la mutation de BRAF. Elle est importante car la présence de ces mutations constitue un facteur prédictif de réponse aux traitements tels que l'imatinib [88].

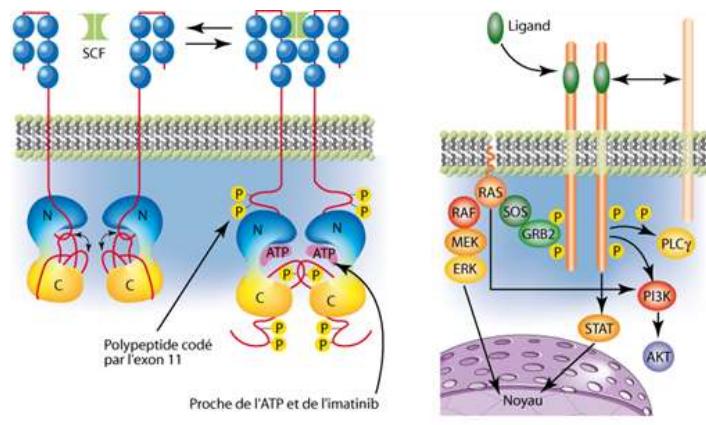


Figure 19 : Structure du récepteur KIT [88]

b) Les cibles cytoplasmiques : les tyrosine-kinases cytoplasmiques (TKc)

i. Les TKc

Les tyrosines kinases cytoplasmiques sont des récepteurs intracellulaires de TC, elles interviennent dans plusieurs voies métaboliques : RAF/MEK/ERK et PI3K/AKT/mTOR.

ii. Les molécules inhibant les TKc

Il existe deux classes de protéines kinases cytoplasmiques : les Sérines/Thrénanine-kinase phosphorylant des protéines sur des résidus d'acides aminés de type Sérine ou Thrénanine et les tyrosines kinases phosphorylant des protéines sur des résidus d'acides aminés tyrosines. Les kinases mixtes, c'est-à-dire capables de phosphoryler des protéines sur des résidus Sérine, Thrénanine ou Tyrosine, sont peu nombreuses [76].

Les tyrosines-kinases sont des protéines oncogéniques ; elles sont absentes ou peu actives dans les cellules normales et présentes ou très actives dans les cellules tumorales, ce qui en fait des cibles de choix pour les thérapies ciblées [77].

iii. Voie des MAP kinase

La voie des MAP kinase (Mitogen Activated Protein kinase) constitue une cible de choix en oncologie, car elle est au cœur de la régulation de la croissance, de la survie cellulaire ainsi que de l'angiogenèse. Elle est anormalement activée dans de nombreux cancers. Grâce aux connaissances sur cette voie, ses constituants et les mutations auxquelles elles sont sujettes, on a pu identifier des cibles potentiellement intéressantes pour les thérapies ciblées [90], [91].

Dans la cellule normale, la fixation de facteurs de croissance sur les RTK active la cascade enzymatique Ras, Raf, MEK, ERK; ce qui initie la prolifération cellulaire. Ainsi, la stimulation des RTK entraîne la phosphorylation des tyrosines. Les tyrosines phosphorylées seront reconnues par la protéine adaptatrice GRB2 (Growth Factor Receptor Bound protein 2), ce qui entraîne la formation du complexe RTK-GRB2 ; auquel va s'ajouter une protéine enzymatique SOS1 (Son Of Sevenless1), il s'agit d'une protéine facteur d'échange de GTP en GDP, ce qui va permettre le changement conformationnel de Ras-GDP en Ras-GTP. La protéine Ras conjuguée au GTP va activer Raf, une Sérine-Thréonine kinase, qui elle-même activera par phosphorylation la protéine kinase MEK. Puis MEK va entraîner la phosphorylation d'ERK. La forme activée d'ERK est une protéine kinase qui va initier l'activation en cascade MAP puis ERK1. ERK1 est situé dans le noyau cellulaire. Il intervient dans le contrôle de la prolifération cellulaire [75], [91].

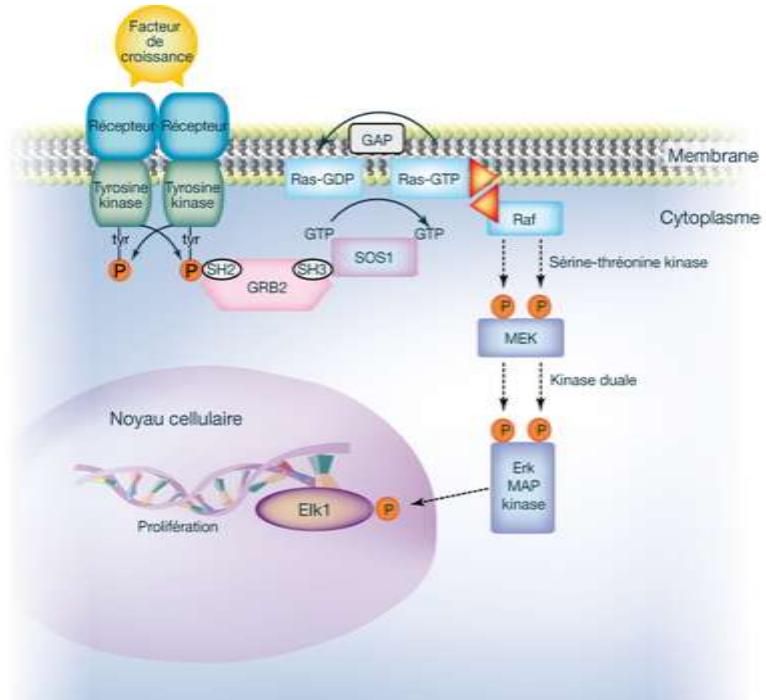


Figure 20 : Voie de signalisation des MAP kinases [75]

Les atteintes de cette voie sont fréquentes dans de nombreux cancers et notamment dans le mélanome. Elles sont souvent liées à des mutations des gènes Ras et Raf. Elles sont à l'origine de dérégulations de la prolifération, de l'invasion, de l'angiogenèse et de l'apoptose. Dans le mélanome, 70% des gènes Raf et 15 à 30% des gènes Ras sont mutés, mais il est très rare qu'une personne porte les deux mutations [57], [88].

- *Ras*

Les protéines Ras participent à la régulation du cycle cellulaire en intervenant dans la chaîne des MAP kinases. Il existe trois gènes Ras qui codent pour quatre protéines différentes mais hautement homologues : HRas, NRas, KRas4A, KRas4B. Situées à la surface membranaire, les protéines RAS ont deux configurations possibles, la première correspond à la forme inactive Ras-GDP et la seconde à la forme active Ras-GTP. Le passage de la forme inactive à active est régulé par

l'activation des protéines présentes en aval de la chaîne. En passant d'une forme à l'autre elle joue le rôle « d'interrupteur » de la voie (figure 20). Activé, Ras active aussi la séquence Raf-MEK-ERK et la voie PI3K. L'inactivation de Ras est liée à l'hydrolysisation du GDP en GTP [90], [92].

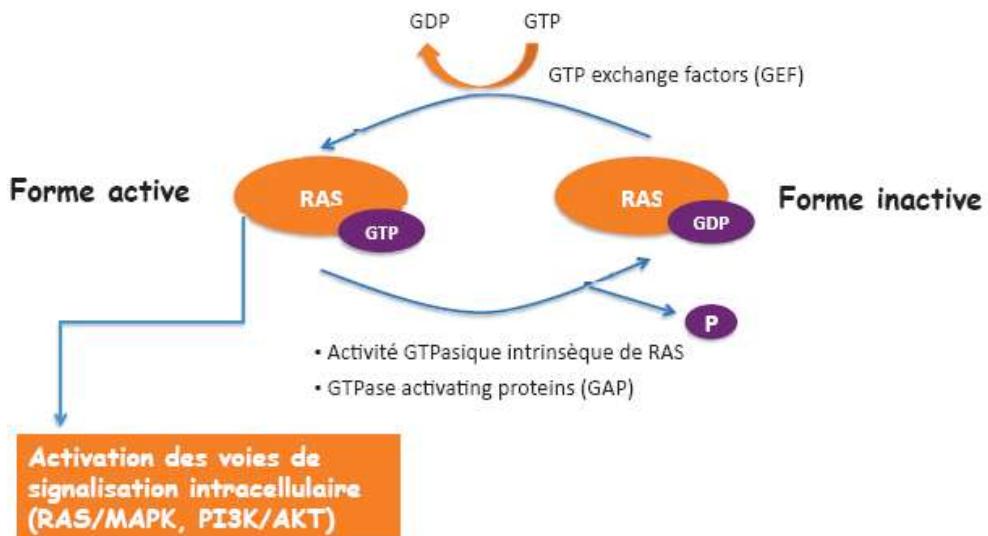


Figure 21 : Forme active et inactive de Ras [90]

Des mutations activatrices de Ras sont observées dans 30% des cancers humains. Elles entraînent dans la plupart des cas une augmentation de forme active. Ainsi dérégulée, Ras intervient dans le processus tumoral en conférant aux cellules des propriétés de prolifération, résistance à l'apoptose, augmentation de l'angiogenèse et dédifférenciation et une résistance aux GTPase activating proteins (GAP) [92].

Ces mutations ont majoritairement lieu sur les codons 12, 13 et plus rarement le codon 61 et elles maintiennent Ras constitutionnellement activé. L'isoforme KRas est le plus souvent muté [93].

- *Raf*

Il est activé par le changement de conformation de Ras-GDP à Ras-GTP dans la cascade des MAP kinase. Trois isoformes codées par le gène Raf ont été identifiées :

ARaf, BRaf et CRaf (aussi connu sous le nom de Raf-1). Ils possèdent tous une activité Sérine/Thrénine et sont capables d'activer la voie des MAP Kinases. [93], [94] Toutes les formes de Raf ont en commun les trois séquences primaires CR1, CR2 et CR3, mais il existe de grandes variations entre les autres séquences. La séquence CR1 est liée à un domaine qui interagit avec Ras et à un domaine riche en cystéine. CR2 contient des résidus Serine et Thrénine et joue un rôle dans la régulation de l'activité de phosphorylation de Raf. Des délétions dans le domaine régulateur N-terminal de CR1 et CR2 ont été mises en évidence dans des cellules cancéreuses humaines, ce qui suggère que ces domaines interviendraient dans la régulation négative de Raf [95]. CR3 contient des domaines de kinases catalytiques et des sites de phosphorylation régulant l'activité enzymatique [57]. Malgré ces similitudes et ces propriétés communes, les isoformes n'ont pas la même activité biochimique. ARaf est un activateur beaucoup plus faible que BRaf et CRaf; il a seulement la capacité d'activer MEK1, alors que CRaf peut activer MEK1 et MEK2 [95].

BRaf est le gène le plus muté de la voie des MAP kinases. Une mutation de BRaf est retrouvée dans 40 à 60% des mélanomes et dans 90% de ces mutations sont des mutations^{V600E}BRAF. Cette mutation a pour conséquences une activation permanente de la voie MAP Kinase [89]. La mutation BRaf est aussi impliquée dans d'autres cancers tels que 30-70% des cancers de la thyroïde [96].

Le gène BRaf est situé sur le chromosome 7q [97]. ^{V600E}BRaf correspond à une mutation d'une tyrosine en adénine sur le nucléotide 1796, ce qui entraîne la substitution de la Valine V599E de l'exon 15 par un Acide Glutamique [96], [98]. Il en résulte la production de protéines sauvages qui n'ont pas besoin de la médiation de Ras pour jouer leur rôle enzymatique. Cette activation est la conséquence d'un changement de structure entre les sites de phosphorylation de la Thrénine⁵⁹⁸ et la Sérine⁶⁰¹ [57].

Le caractère oncogénique de cette mutation intervenant dans la signalisation cellulaire, a attiré l'attention sur le développement de thérapies ciblées luttant contre les signaux de proliférations aberrants de BRaf.

- *MEK*

Deux homologues ont été identifiés MEK1 et MEK2. Ils ont une double activité tyrosine kinase et sérine-thréonine kinase permettant d'activer ERK par une phosphorylation séquentielle sur un site Tyrosine puis sur un site Thréonine [94]. Ce sont des cibles qui pourraient être intéressantes car leur substrat connu est ERK [99].

- *ERK*

Deux isoformes sont connus : ERK1 et ERK2. L'expression de la forme activée d'ERK semble être corrélée au potentiel malin des lésions des mélanocytes. L'activation d'ERK est importante dans la progression du mélanome. L'activation d'ERK dans le mélanome pourrait conférer une résistance à l'apoptose [57], [100].

iv. Voie PI3K/AKT/mTor

La voie de la PI3K (Phosphatidylinositol-3-kinase) (figure21) est une autre voie de signalisation cellulaire. Elle intervient dans la régulation de l'apoptose, de la croissance, du cycle cellulaire et de l'angiogenèse. La plupart de ses protéines pouvant être mutée, elle est fréquemment dérégulée dans les cellules tumorales [101].

A l'intérieur de la cellule, la transmission du signal se fait par activation en cascade d'enzymes. La PI3 kinase reconnaît les tyrosines kinases du récepteur activé, ce qui déclenche l'action de la sous-unité catalytique P110 qui va phosphoryler un lipide membranaire : le phosphatidylinositol. Il sera alors reconnu par la phosphatase Phosphatase and TENsin homolog (PTEN) ce qui va entraîner l'activation des protéines kinases et notamment AKT et mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) qui sont capables d'initier des processus cellulaires tels que la traduction des ARN messagers notamment ceux codant pour les protéines ribosomiques concourant à la prolifération cellulaire ou à l'inhibition de l'apoptose [102].

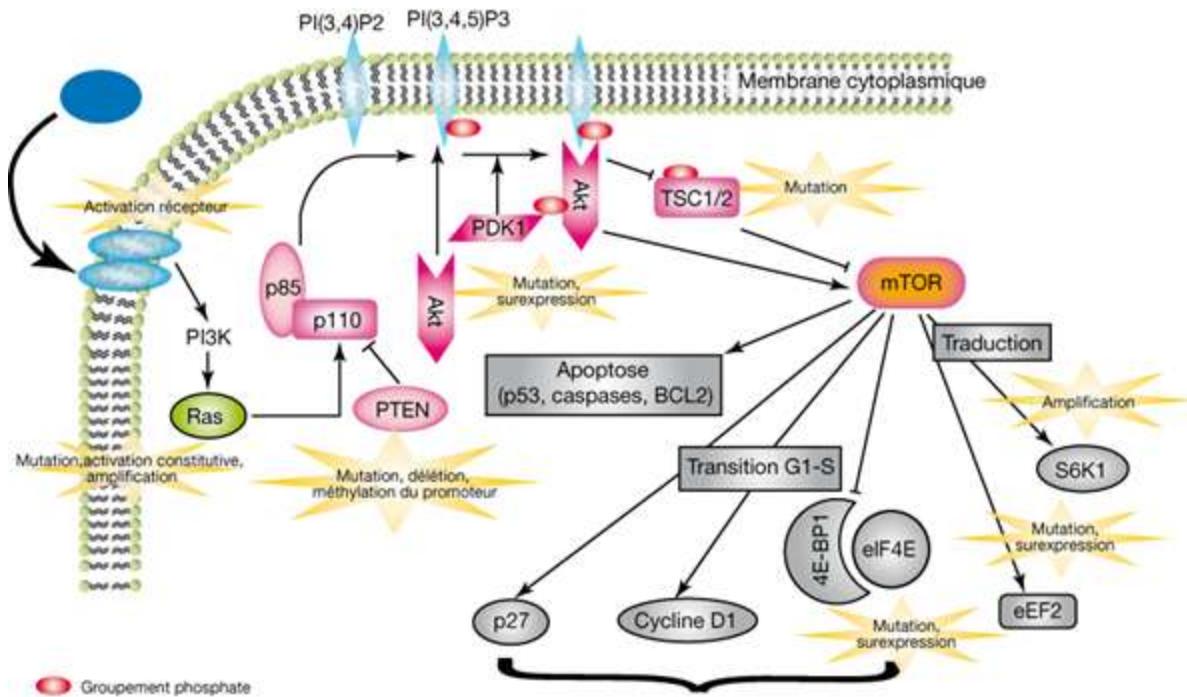


Figure 22 : Voie de signalisation PI3K et anomalies rencontrées dans les tumeurs humaines [102]

PI3K et AKT

PI3K est une kinase composée d'un complexe de deux protéines formant un hétérodimère. Une des sous-unités a une activité régulatrice : p85. L'autre a un rôle de catalyseur : p110. Elles peuvent être activées soit par un récepteur tyrosine kinase soit par Ras [101].

Elle déplace un phosphate de la molécule d'ATP sur le PIP2, on obtient alors PIP3. PTEN est un gène suppresseur de tumeur. Il régule négativement la voie de signalisation via PI3K. Il peut être inactivé et c'est le cas dans 30% des lignées cellulaires et dans 10% des mélanomes [81].

AKT est un proto-oncogène intervenant en aval de mTOR. 50% des mélanomes ont une activité constitutive d'AKT [101].

mTOR

mTOR est une enzyme intracellulaire Serine-Thréonine kinase intervenant dans la cascade PI3K de la transduction du signal en aval de récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase. Elle est également appelée FRAP, RAF1 ou RAPT1. Elle est très peu sujette aux mutations contrairement à la majorité des autres protéines constituant cette voie de signalisation. Elle est activée par son association à d'autres protéines au sein des complexes protéiques [101]. Car mTOR peut former deux complexes protéiques : mTORC1 et mTORC2. mTORC1 (mTOR complex 1) est un complexe où mTOR est associée à RAPTOR (Regulatory-associated protein of mTOR). Il participe à la régulation de la transduction, du cycle cellulaire et de l'apoptose. mTORC2 (mTOR complex 2) est un autre complexe où mTOR est associée à RICTOR (rapamycin-insensitive companion of mTOR). Il joue un rôle dans le cytosquelette et au niveau d'Akt/PKB. mTORC1 peut-être inhibé par la rapamycine contrairement à mTORC2 [101]–[104].

Diverses voies de contrôle de la prolifération tumorale convergent vers mTOR et mTOR jouent un rôle clé dans le développement tumoral.

c) Les cibles nucléaires

i. Perte du contrôle du cycle cellulaire : cyclines et leurs kinases

Le cycle cellulaire correspond à l'ensemble des phases par lesquelles passe une cellule entre deux divisions mitotiques successives. Les cyclines et les CDK (Cycline-Dependent kinase) sont des protéines intervenant dans le mécanisme de régulation du cycle cellulaire. Chaque phase du cycle nécessite le concours d'un complexe cycline-CDK particulier. Sous forme inactive la plupart du temps, leur activation permet de phosphoryler de nombreuses protéines, facteurs de transcription et régulateurs de facteurs de croissance tels que la protéine de rétinoblastome (RB). Ces complexes peuvent être sujets à de nombreuses altérations oncogéniques : surexpressions, amplifications, mutations invalidantes et délétions [75].

De multiples signaux de prolifération en réponse à des stimuli extérieurs et la voie des MAPK participent à la régulation positive des cyclines et donc au passage des cellules quiescentes en G0, puis par les autres phases du cycle cellulaire menant à la division par mitose. Mais à l'inverse les cyclines sont aussi sous le contrôle de facteurs de régulation négative comme p53 [105].

ii. Voies de réparation de l'ADN

Les dommages de l'ADN d'une cellule normale, s'ils ne sont pas réparés, entraînent une mutation ou la mort cellulaire. Les cellules tumorales utilisent un processus de réparation de l'ADN par recombinaison qui leur permet de décomposer du matériel génétique et de l'associer aux restes du matériel génétique. Elles ont la capacité de se reconstituer et de s'autocorriger. Les chimiothérapies visant l'ADN sont administrées dans l'objectif de provoquer des dommages irréparables au niveau de l'ADN, ce qui doit entraîner la mort de la cellule. Certaines cellules tumorales développent cette voie pour la survie permettant la réparation de l'ADN, ce qui diminue l'efficacité du traitement par chimiothérapie [81], [106], [107].

d) Angiogenèse

L'angiogenèse consiste en la mise en place par la tumeur, à partir du réseau vasculaire existant, de nouveaux vaisseaux nécessaires à sa croissance et la diffusion des nutriments cellulaires et de l'oxygène. Ce processus a lieu dès que la tumeur dépasse quelques mm^3 [75], [108]. Ce passage à l'étape « vasculaire » va permettre à la tumeur de croître beaucoup plus fortement et de disséminer ses cellules cancéreuses vers des organes distants dans le but de former des métastases [78], [93]. L'angiogenèse est un facteur significatif dans le pronostic du mélanome [109].

Ce processus est régulé par un équilibre entre l'expression de facteurs pro- ou anti-angiogéniques. C'est le niveau d'expression des uns ou des autres qui va déterminer si la cellule enclenche l'angiogenèse ou si elle reste à l'état quiescent. L'angiogenèse se déroule en deux étapes, tout d'abord la phase d'activation puis la phase de

maturité. Dans le développement tumoral, la rupture de cet équilibre se fait en faveur des facteurs proangiogéniques. Plus de 20 protéines proangiogéniques sont connues aujourd’hui ; parmi elles VEGF, des acteurs proangiogéniques de la phase d’activation, PDGF ligand de KIT et TGF (Transforming growth factor), des facteurs participant à la phase de maturation [78], [110]. De plus la mutation ^{V600E}Braf induirait aussi l’angiogenèse [81], [98].

VEFR et FGF sont deux facteurs de croissance endothéliaux à l’étude dans le but de mise au point de TC.

i. VEFR/VEGFR

VEGF intervient dans de nombreux processus physiologiques : cicatrisation, embryologie en sont des exemples. Dérégulé, il peut participer à des processus oncologiques.

La voie VEFR est la principale voie d’angiogenèse du processus tumoral. VEGF est un facteur proangiogénique relargé lorsqu’il y a hypoxie des cellules tumorales [78].

VEGF est une famille de 6 glycoprotéines allant de VEGF-A à VEGF-B, le ligand VEGF-A est le plus connu, il est communément nommé VEGF. Il favorise l’angiogenèse en agissant sur les cellules endothéliales en augmentant leur survie grâce à l’induction de l’expression des protéines anti-apoptiques telles que BCL-2 ou à une activation de la voie PI3k. Il permet aussi une progression de l’angiogenèse et une augmentation des capacités de migration et d’invasion. Les inhibiteurs endogènes de cette voie sont TSP-1, TIMP, IFN α et β, angiostatine et endostatine.

Il existe différents récepteurs transmembranaires au VEGF : VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3. Ce sont tous des récepteurs à activité tyrosine kinase. Ils sont principalement exprimés sur les cellules endothéliales mais ils peuvent aussi être exprimés dans d’autres types cellulaires. VEGFR-1 semble lié à l’angiogenèse durant le développement embryonnaire, à la migration cellulaire et au recrutement des progéniteurs. VEGFR-2 participe à la transduction des signaux induisant la

prolifération des cellules endothéliales. VEGFR-3 interviendrait dans le développement embryonnaire. Il existe aussi un récepteur soluble sVEGFR, participant à la prolifération des cellules endothéliales pendant la grossesse.

Le complexe VEGF/VEGFR représente une cible d'intérêt dans le ciblage moléculaire de l'angiogenèse car on en a une bonne connaissance [78], [111], [112].

ii. FGF

Cette famille de facteurs de croissance regroupe une vingtaine de FGF participant au développement spécifique de nombreux tissus. FGF2 intervient dans l'angiogenèse en stimulant la production et la migration de cellules endothéliales, des cellules musculaires et des cellules du muscle lisse. Les récepteurs de FGF sont au nombre de quatre : FGFR1 à FGFR4 [113], [114].

e) Autres cibles

i. Perte des voies conduisant à l'apoptose

L'apoptose est une voie de mort cellulaire physiologique programmée. Son but est d'éliminer de manière programmée les cellules ayant subi des dommages non réparables. Elle est activée par voie intrinsèque ou extrinsèque et, dans les deux cas, est mise en place par une cascade de pro-caspase s'achevant par l'activation des pro-caspases effectrices conduisant à l'autodestruction cellulaire [115].

Les tumeurs peuvent-être la conséquence d'un excès de prolifération et d'un défaut de mort cellulaire. Un des facteurs favorisant l'apparition de tumeur est la dérégulation de la voie de l'apoptose, comme une conséquence des altérations des gènes suppresseurs de tumeur. Ce mécanisme est souvent détourné par les cellules cancéreuses qui échappent ainsi à la destruction. La mutation la plus connue est la surexpression de Bcl-2 (B-cell lymphoma 2), un ensemble de protéines de la voie intrinsèque. Dans le mélanome ce sont les protéines de la famille des Bcl et les

protéines XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis protein) qui sont surexprimées et qui confèrent aux cellules cancéreuses une résistante à la chimiothérapie [81], [100], [116].

ii. Le Protéasome

Le système ubiquitine-protéasome (UbPr) est responsable de la dégradation des protéines intracellulaires. Il intervient dans la régulation du cycle cellulaire et de l'apoptose, en permettant aux cellules de contrôler la durée de vie de ses protéines et d'éliminer celles qui sont devenues anormales ainsi que les protéines à longue durée de vie. Il est présent dans la cellule au niveau du cytoplasme et du noyau et permet aussi d'éliminer les protéines membranaires. Il se présente sous la forme d'un complexe multimérique de plusieurs enzymes protéolytiques. Il est nécessaire à la survie de toutes les cellules, mais il peut être sujet à de nombreux dysfonctionnements dans les cancers [81], [117], [118].

iii. CLTA-4 Cytotoxic T Lymphocyte-associated Antigen 4

Le système immunitaire a pour objectif la protection de l'organisme contre les agressions pathogènes. Pour cela il utilise sa capacité à reconnaître le soi (les cellules saines) du non soi (les cellules infectées ou potentiellement dangereuses pour l'organisme). Il est constitué de l'immunité innée et de l'immunité adaptative, c'est-à-dire, la mémoire à long terme. Elle fait intervenir des lymphocytes B et T. Les LT sont activés dans les organes lymphoïdes secondaires suite à la présentation de l'antigène et l'expression de costimulateur par une CPA (Cellule Présentatrice de l'Antigène). Cette activation va conduire à une prolifération et à une sécrétion de cytokines ou à l'apparition d'une activité cytotoxique. CTLA-4 a pour but de réguler la réponse immunitaire afin de ne pas déclencher d'auto-immunité. C'est un répresseur de l'activation des LT [119], [120].

CTLA-4 aussi connu sous le nom CD 152 (Cluster of Differentiation 152) est, comme CD28, une molécule de régulation des lymphocytes T. Ils sont tous deux issus de gènes à structure similaire et sont exprimés à la surface des LT. Leurs ligands

naturels sont les molécules B7-1 (CD80) et B7-2 (CD86) exprimés à la surface des CPA [70]. Mais CTLA-4 et CD28 ont des rôles opposés dans la régulation de la réponse des LT [121]. CTLA-4 est un costimulateur négatif de l'activation des LT, alors que CD28 est un costimulateur positif. Il exerce son action en entrant en compétition avec CD28 pour la fixation sur B7-1 sur la CPA ou directement dans la cellule en médiant des signaux inhibiteurs [122].

La modulation de la réponse immunitaire semble être une voie de TC intéressante car en inhibant l'action de CTLA-4 on pourrait augmenter l'action des LT contre les cellules anormales que sont les cellules cancéreuses.

La mise en évidence ainsi que la compréhension de ces dérégulations constitue la première étape vers l'élaboration de nouvelles molécules de thérapies ciblées spécifiques d'une tumeur, d'une mutation et d'un patient.

II. Les molécules de thérapie ciblée et le mélanome

Face à l'augmentation de l'incidence du mélanome et face aux faibles résultats de la chimiothérapie classique et de l'immunothérapie dans la prise en charge du mélanome métastatique, il est important de mettre au point de nouvelles thérapeutiques. Des molécules de thérapie ciblée font leur apparition grâce à une meilleure compréhension du mécanisme tumoral et notamment des voies immunologiques et de signalisation du cancer.

1. Ipilimumab : une approche immunologique

a) Mécanisme d'action

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal. Il cible CTLA-4 un antigène exprimé à la surface des lymphocytes T dont l'objectif est de réguler à la baisse l'activation primaire des LT. En l'inhibant, il stimule l'activité immunitaire antitumorale des LT qui vont proliférer, infiltrer la tumeur, attaquer les cellules cancéreuses et provoquer leurs lyses. Car le mélanome est l'un des quelques cancers dans lesquels une régression de la réponse immunitaire spontanée est observée [81]. Deux anticorps anti-CTLA-4 étaient initialement en développement l'ipilimumab et le trémélimumab. Les résultats des études du second étaient négatifs mais l'ipilimumab (Yervoy® ou MDX-010) a obtenu une AMM aux Etats Unis et en France [123].

Les lymphocytes T sont activés au contact de l'antigène de la cellule présentatrice de l'antigène, par la fixation du TCR (T cell receptor) sur le MHC (Major Histocompatibility Complex) de la CPA et par la fixation de son complexe CD 28 sur B7. Ils sont par contre inhibés par la fixation de CTLA-4 sur HLA-B7 [71], [124]. L'ipilimumab est un anticorps monoclonal qui se fixe spécifiquement sur l'antigène CTLA-4, bloque son action inhibitrice et permet l'activation des LT (Figure 22).

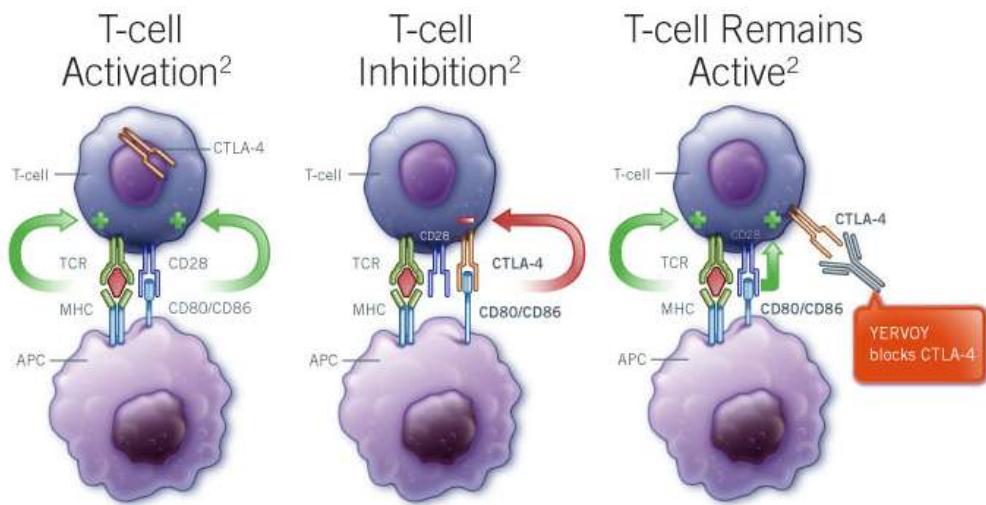


Figure 23 : Mécanisme d'inhibition du CTLA-4 par l'ipilimumab

i. Etudes

- *Phase I/II*

Au cours des essais de phase I/II, ont testé des doses variables d'ipilimumab dans le but d'établir la tolérance, les effets indésirables et la dose optimale d'ipilimumab dans le traitement du mélanome métastatique.

Dans l'étude multicentrique randomisée en double aveugle de phase II, parue dans the Lancet, les patients ont été répartis dans trois groupes recevant l'ipilimumab toutes les trois semaines pendant quatre cycles ; un premier groupe a reçu un traitement dosé à 10mg/kg , un second à 3mg/kg et un troisième groupe a reçu 0.3mg/kg. Les taux de réponse étaient respectivement de 11.1%, 4.2% et 0%. Les effets secondaires étaient de nature immunitaire et fonction de la dose administrée. Cette étude a montré que les réponses et la toxicité étaient « dose-dépendantes » [125].

Une autre étude de phase II, parue dans Investigational new drugs, teste l'ipilimumab seul ou en association avec la dacarbazine (DTIC) chez des patients n'ayant pas

reçu d'autres lignes de chimiothérapie. Son but est d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de la molécule. Etaient administrés à un premier groupe de patients, l'ipilimumab seul à raison de 3mg/kg toutes les 3 semaines pendant 4 cures et, à un deuxième groupe de patients, de l'ipilimumab à 3mg/kg associé à la dacarbazine. Le taux de réponse objective est de 5,4% pour l'ipilimumab seul et 14,3% pour l'ipilimumab associé au DTIC. La période médiane de survie est de 11.3 mois pour l'ipilimumab seul et 14.3 mois pour l'association. Des effets secondaires immunitaires ont été observés chez 65.7% des patients testant la combinaison et chez 58.3% des patients testant l'ipilimumab seul. Le traitement a montré des réponses cliniques durables. D'autres études doivent être menées notamment sur cette association [126].

Les données de phase II suggèrent que l'ipilimumab participe à l'amélioration de la survie. D'autres études de phase II ont été publiées afin de mettre en évidence l'efficacité et la tolérance à l'ipilimumab seul ou en association. Les réponses observées et la toxicité étaient « dose-dépendantes » et suite à ces études, deux doses thérapeutiques ont été retenues : 3 et 10 mg/kg. La toxicité est différente des toxicités rencontrées dans les chimiothérapies classiques, elle est immunologique et nécessite donc une gestion particulière.

- *Phase III*
- *En première ligne*

Une étude randomisée en double aveugle comparant l'action de l'ipilimumab ou de la dacarbazine, est parue en 2011 dans the New England Journal of Medicine. 502 patients y ont participés. Ils étaient tous atteints d'un mélanome de stade III inopérable ou stade IV. Elle s'est déroulée d'août 2006 à janvier 2008. Les patients ayant déjà reçu un traitement contre les métastases n'étaient pas éligibles. Les patients admissibles n'avaient pas de métastases cérébrales au moment de l'initiation, pas de maladie auto-immune symptomatique et n'avaient reçu aucun traitement antérieur par anticorps anti-CTLA4 ou vaccin.

Un premier groupe de patients a reçu l'ipilimumab (10mg/kg) et la dacarbazine (850 mg/m²). Le second groupe a reçu un placebo et de la dacarbazine (850 mg/m²). Le premier groupe a reçu de l'ipilimumab pendant quatre cycles puis du DTIC pendant huit cycles. Le second groupe a reçu le placebo pendant quatre cycles puis de DTIC pendant huit cycles. Le traitement était stoppé en cas d'effets indésirables intolérables ou de progression de la maladie entre la semaine 12 et la semaine 24. A la semaine 24, les patients stables ou montrant une réponse objective et n'ayant pas manifesté d'effets indésirables intolérables se sont vus administrer une dose de maintenance d'ipilimumab 10mg/kg pendant 12 semaines pour le groupe 1 ou une dose de maintenance de placebo pendant 12 semaines pour le groupe 2.

Le taux de réponse est faible. Il n'est que de 15.2% pour l'association ipilimumab et DTIC et 10.3% pour le DTIC. On constate une augmentation de la durée médiane de réponse. Elle est de 19.3 mois pour l'association ipilimumab et DTIC contre seulement 8.1 mois pour le DTIC seul.

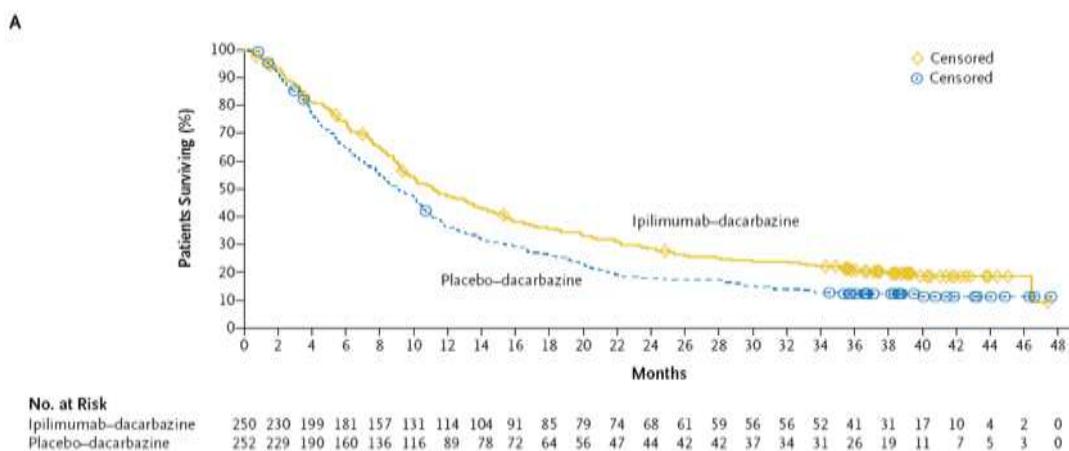


Figure 24 : Survie des patients en fonction du traitement par ipilimumab-dacarbazine ou par placebo-dacarbazine [127]

La survie médiane sans progression est de 11.2 mois pour l'association contre seulement 9.1 mois pour la dacarbazine seule, soit une augmentation d'environ deux mois pour l'association ipilimumab plus DTIC par rapport au groupe DTIC seul. La survie sans progression est de respectivement 2.8 et 2.6 mois.

B

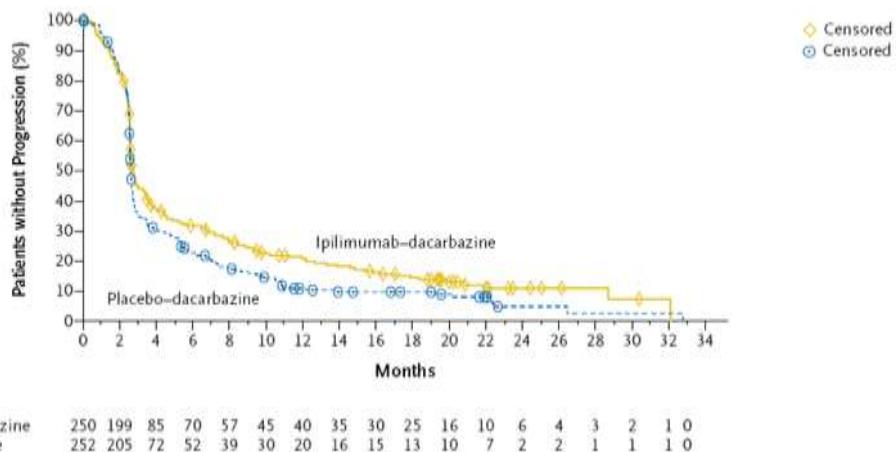


Figure 25 : Survie sans progression chez les patients traités par ipilimumab-dacarbazine ou par placebo-dacarbazine [127]

Les taux de survie à un an sont de 47.3% et 36.3% ; à 2 ans, 28.5% et 17.9% et à 3ans, 20.8% et 12.2%. La différence de taux de réponse complète et de stabilisation est peu significative entre les deux groupes, 33.2 % contre 30.2 %. On constate une diminution du risque de décès de 28% avec l'association par rapport à la dacarbazine seule et une baisse du risque de progression de 24% ainsi qu'une augmentation importante de la survie à 3 ans.

Le nombre d'effets indésirables était plus élevé dans le groupe ipilimumab et DTIC que dans le groupe placebo et DTIC. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 sont survenus chez 56.3% des patients recevant l'association contre seulement 27.5% pour les patients sous placebo et DTIC. Les effets indésirables les plus courants sont ceux liés au système immunitaire. Ils représentent 77.7% des effets indésirables observés chez les patients traités par l'association et 38.2% des effets indésirables observés chez les patients traités par DTIC seul. Une forte toxicité hépatique est notée dans le premier groupe pour 17.4 à 21% des patients. On ne dénombre pas d'effets secondaires mortels dans cette étude.

Tableau II : Analyse statistique de l'étude de phase III de l'ipilimumab 1ère ligne

	Ipilimumab et dacarbazine	Placebo et dacarbazine
Taux de réponse	15.2%	10.3%
Durée de réponse	19.3 mois	8.1 mois
Survie globale à 1ans	47.3%	36.3%
Survie globale à 2ans	23.5%	21.6%
Survie globale à 3ans	20.8%	12.2%

En conclusion, l'ipilimumab 10mg/kg associé à la dacarbazine 850mg/m² montre un bénéfice par rapport à la dacarbazine 850mg/m² associé au placebo en terme de survie globale chez des patients atteints de mélanome métastatique en première ligne. Mais les effets secondaires étaient importants et cette association augmente considérablement la toxicité hépatique [127].

- *En deuxième ligne*

Une étude randomisée, en double aveugle, mesurant l'amélioration de la survie obtenue grâce au traitement par ipilimumab, est parue en 2010 dans the New England Journal of Medicine. 676 patients HLA-A*0201 ont été inclus entre 2004 et 2008, tous atteints d'un mélanome malin non résécable ou métastatique en progression, ayant déjà bénéficié de premières lignes de traitement par dacarbazine, témozolamide, fostémustine, carboplatine ou IL-2. Le type HLA-A*0201 permet la présentation immunologique de gp100. Ils n'avaient pas de métastases cérébrales au moment de l'initiation, pas de maladie auto-immune symptomatiques et n'avaient reçu aucun traitement antérieur par anticorps anti-CTLA4 ou vaccin. Répartis en trois groupes, les patients ont reçu soit l'ipilimumab ainsi qu'un placebo de gp100 (137

patients), soit du vaccin peptidique expérimental gp100 et un placebo d'ipilimumab (136 patients), soit l'association ipilimumab-vaccin gp100 (403 patients). La durée de suivi maximale a été de 55 mois. Le vaccin gp 100 est un dérivé de protéines de mélanosome capable d'activer la réponse immunitaire [128].

L'efficacité du traitement a été évaluée par l'analyse de la médiane de survie globale et les taux de survie à un et deux ans. La médiane de survie globale pour les patients traités par ipilimumab seul est de 10,1 mois ; pour les patients traités par gp100, 6,4 mois et pour les patients ayant reçu l'association ipilimumab-vaccin gp100, 10 mois : soit une augmentation de 3.7 mois chez les patients traités par ipilimumab par rapport aux patients traités par gp100. La survie à 12 mois est de 43.6% avec ipilimumab et gp100, 45.6% pour l'ipilimumab seul et 25.3% pour le gp100 seul. A 24 mois, ces chiffres passent respectivement à 21.6%, 23.5% et 13.7%. Une diminution du risque de progression a été observée pour 19% dans le groupe ipilimumab et gp100 par rapport au gp 100 seul. Elle est de 35% pour l'ipilimumab seul par rapport au gp100 seul [129].

Tableau III : Analyse statistique de l'étude de phase III de l'ipilimumab en 2ème ligne

	Ipilimumab	Ipilimumab et gp 100	gp 100
Survie médiane en mois	10.1 mois	10 mois	6.4 mois
Survie globale à 1 an	45.6%	43.6%	25.3%
Survie globale à 2ans	23.5%	21.6%	13.7%

Les effets secondaires les plus fréquents sont ceux liés à l'immunité. Ils ont été observés chez 60% des patients traités par ipilimumab et 32% des patients traités par gp100. 10 à 15% des patients sous ipilimumab ont développé des effets

secondaires de grade III ou IV contre seulement 3% des patients sous gp100 seul. La diarrhée est le plus commun des effets indésirables dus à la réponse immunitaire. Elle a été observée chez 27 à 31% des patients traités par ipilimumab. 14 patients sont décédés pendant cette étude des suites d'effets secondaires, dont la moitié suite à des effets secondaires immunologiques. Une forte toxicité hépatique est à noter, puisque 32% des patients traités par l'association ont développé une hépatite auto-immune et 40% de ces patients ont vu leur traitement stoppé à cause de cet effet indésirable [128], [129].

L'ajout de gp100, dans cette étude, n'a pas amélioré l'efficacité de l'ipilimumab. Cette étude confirme les résultats des phases II, l'ipilimumab aurait un effet bénéfique sur la survie à long terme. Les effets indésirables sont concordants avec le mode d'action immunitaire du traitement.

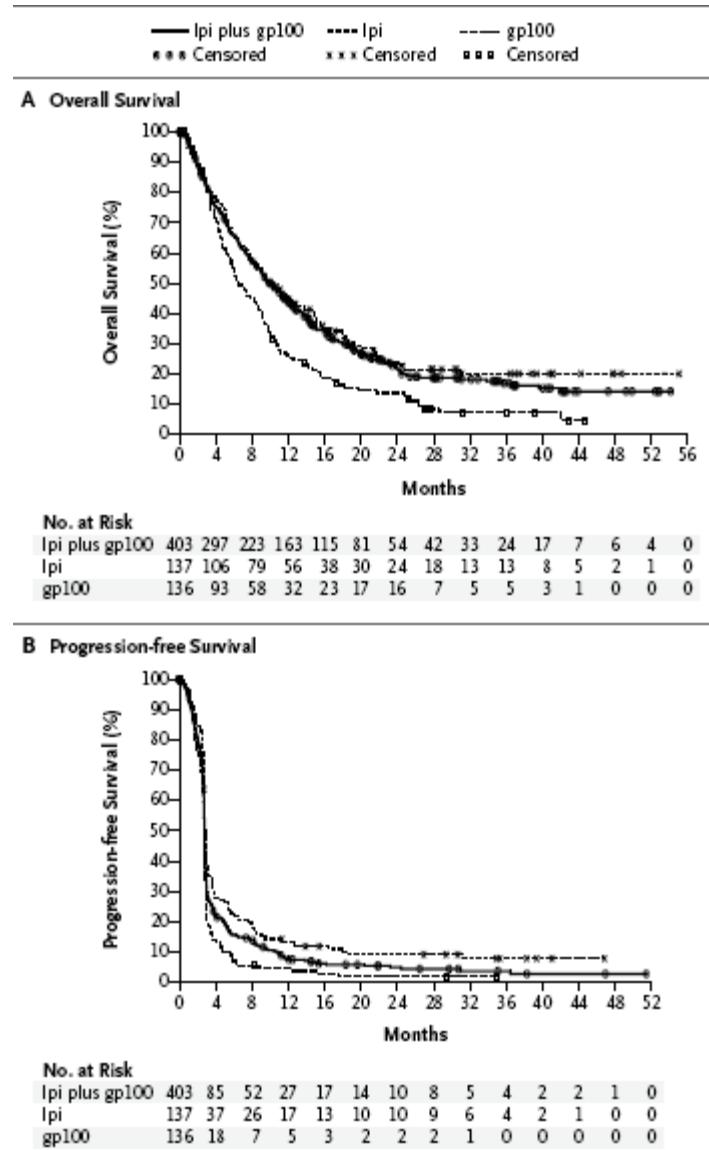


Figure 26 : Survie globale et survie sans progression des patients traités par ipilimumab et gp100, ipilimumab seul et gp 100 seul [129]

Les courbes de survies sont similaires dans les deux essais de phase III. Elles montrent toutes les deux un allongement de la survie globale, la séparation tardive des courbes par rapport aux groupes témoins et un effet plateau traduisant la durabilité de la réponse. Les résultats de ces deux études étaient très attendus et l'ipilimumab a obtenu une AMM en juillet 2011 en monothérapie chez les patients ayant déjà reçu un traitement.

C'est un médicament réservé à l'usage hospitalier, sa prescription est réservée aux médecins spécialistes en oncologie et aux médecins compétent en cancérologie. Il nécessite un suivi particulier.

b) Indication

L'ipilimumab est indiqué dans les mélanomes non résécables ou métastatiques chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement en première ligne [123].

c) Posologie et mode d'administration

La posologie recommandée est de 3mg/kg toutes les trois semaines avec un total de quatre cures. L'administration se fait en perfusion lente sur une durée de 90 minutes. Les patients doivent recevoir l'intégralité du traitement sans tenir compte de l'apparition de nouvelles lésions ou de la croissance de lésions existantes sauf en cas d'intolérance. Avant l'initiation du traitement et avant chaque cure, les fonctions hépatiques et thyroïdiennes doivent être évaluées. Les signes révélateurs d'effets indésirables immunologiques tels que diarrhées ou colites doivent faire l'objet d'une surveillance particulière [123], [130].

d) Effets indésirables

La principale toxicité est immunologique du fait du mode d'action de l'ipilimumab. Les effets indésirables sont de type « auto-immun » et touchent principalement la peau, le tube digestif, le système endocrinien, l'œil, le foie, le rein et le système neurologique. Ils peuvent entraîner la suspension provisoire ou définitive du traitement par ipilimumab, l'instauration d'une corticothérapie et dans certains cas l'administration d'un traitement immunosuppresseur [123], [131].

i. Toxicité digestives de type « auto-immun »

Les toxicités digestives de type immunoallergique incluant effets indésirable entraînent le décès par perforations gastro-intestinales apparaissent en moyenne 8 semaines après le début du traitement [65], [130], [132].

En cas de diarrhée de grade 1 ou 2 ou de suspicion de colite de grade 1 ou 2, le traitement est maintenu mais est accompagné de traitements symptomatiques. Si les symptômes durent plus de 5 jours, le traitement doit être suspendu et une corticothérapie doit être mise en place [132].

ii. Toxicité hépatique immunoallergique

Elle est fréquente. Elle se traduit par l'élévation des transaminases et de la bilirubine. Cette hépatotoxicité immunologique inclut des cas d'insuffisance hépatique fatale (moins de 1% des patients traités par cette molécule). Le délai moyen d'apparition de ces effets indésirables est de 3 à 9 semaines après le début du traitement par ipilimumab.

La surveillance de la fonction hépatique doit être réalisée avant chaque cure d'ipilimumab [65], [125], [127], [130], [132].

iii. Toxicité cutanée immunoallergique

La toxicité cutanée touche plus de 40% des patients, qui présentent des éruptions maculopapuleuses diffuses, d'intensité modérée débutant généralement deux semaines après l'initiation du traitement. Elles peuvent être associées à un prurit et à des réactions vitiligoïdes, des dépigmentations et des pelades [131], [132].

Les toxicités de grade 3 ou 4 nécessiteront l'arrêt du traitement. Il est important de former les patients sur la reconnaissance de ces effets indésirables liés au mécanisme d'action de la molécule.

iv. Toxicité immunologique endocrinienne

Ces effets secondaires apparaissent 7 à 20 semaines après l'initiation du traitement. Les symptômes les plus fréquents sont une fatigue, des maux de tête, une altération du champ visuel, des troubles du comportement ainsi que des troubles électrolytiques et une hypotension [130], [132].

v. Toxicité immunologique neurologique

Elle se caractérise par l'apparition de neuropathies motrices inexpliquées, l'apparition d'une faiblesse musculaire ou d'une neuropathie sensitive [130], [132].

e) Interactions médicamenteuses

L'ipilimumab n'est pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 ou d'autres enzymes métabolisant les médicaments. Par conséquent, aucune interaction médicamenteuse pharmacocinétique n'est attendue. Mais d'autres formes d'interactions sont possibles. Ainsi, l'administration systémique de corticostéroïdes doit être évitée afin de ne pas interférer avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité de l'ipilimumab. L'un des effets indésirables de l'ipilimumab est l'hémorragie intestinale. Les patients nécessitant un traitement anticoagulant doivent donc faire l'objet d'une surveillance renforcée.

f) Mécanismes de résistance

Moins de 2% des patients ayant été traités par ipilimumab ont développé des anticorps anti-ipilimumab pendant les essais cliniques de phase II et III. Aucun anticorps neutralisant l'ipilimumab n'a été rencontré et aucune réaction d'hypersensibilité ou réactions anaphylactiques n'ont été observées [130], [131].

g) Conclusion

Le taux de réponse à cette molécule reste assez faible, mais, en cas de réponse, l'ipilimumab apporte un bénéfice en termes de survie globale. Il dispose seulement d'une AMM en France en traitement de deuxième ligne. Les étapes suivantes consisteront en l'optimisation de son utilisation en identifiant des facteurs prédictifs de réponse et de toxicité. D'autres études sont en cours afin de déterminer le schéma optimal de traitement et la meilleure combinaison de traitement.

h) Autres voies d'avenir en immunothérapie

D'autres anticorps monoclonaux sont en cours d'étude notamment les anticorps antiPD-1R (Programmed Death-1 Receptor) BMS-936558. Leur ligand : le PDL (Programmed Death Ligand) se situe sur les LT, la fixation des anticorps sur ceux-ci permet de maintenir les LT activés. Les essais de phase I ont donné de bons résultats [133]–[135].

Les anticorps dirigés contre VEGF sont à l'étude. VEGF intervient dans l'angiogenèse tumorale. L'utilisation de TC anti-VEFG seul n'a montré que de modestes résultats dans le traitement du mélanome métastatique, mais des études sont en cours dans le but de démontrer leurs bénéfices lorsqu'ils sont associés à des chimiothérapies classiques [81], [136], [137].

Enfin, l'immunothérapie par TIL (Tumour Infiltrating Lymphocytes) est une technique qui consiste en l'administration de cellules T cytotoxiques, spécifiques des antigènes de mélanome. La vaccination contre un antigène exprimé uniquement dans les cellules du mélanome, MAGE-3, est une autre voie de recherche [131], [133], [137]–[140].

2. Inhibiteurs de tyrosine kinase

Ces molécules ont été développées grâce à une bonne compréhension des voies de signalisations impliquées dans la prolifération, l'invasion et la survie des cellules cancéreuses. Ainsi ont été testées des molécules ciblant la voie des MAP kinases et notamment BRAF et MEK, des molécules inhibant la voie des PI3 kinases plus particulièrement mTOR et des molécules ciblant les récepteurs à activité tyrosine kinase (figure 26). De nombreuses cibles potentielles ont été mises en évidence et le nombre ITK en essai, a rapidement augmenté. La molécule dont les résultats sont les plus encourageants aujourd'hui est le vémurafenib.

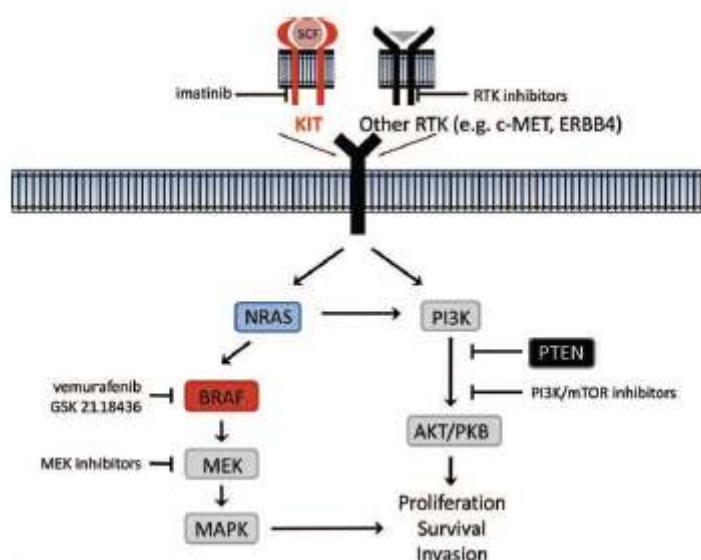


Figure 27 : Voies de signalisation impliquée dans le développement du mélanome et cibles pour les TC [141]

Depuis 2002, on sait que 40 à 60% des mélanomes sont porteurs d'une mutation activatrice sur le gène codant la sérine/thréonine kinase BRAF et que 90% de ces mutations résultent de la substitution d'une valine par une glutamine en position 600. Ces mutations interviennent dans le processus oncologique. Les iTK inhibiteurs de BRAF ciblent cette anomalie [136].

Ras est un gène fréquemment muté dans les cancers. C'est donc la première cible contre laquelle des ITK ont été testés dans les essais de traitement du mélanome métastatique. Leurs résultats se sont avérés décevants. Les recherches ont ensuite été axées sur Raf. Le sorafenib (Nexavar®) est le premier ITK ciblant Raf dans la voie des MAP kinases, avoir été testé dans les essais cliniques de traitement du mélanome métastatique. C'est un inhibiteur de Raf1 qui a aussi une légère activité anti BRAF. Son efficacité a été démontrée dans d'autres pathologies telles que dans les carcinomes hépatiques et rénaux. Mais sa dose efficace contre la mutation de BRAF dans le mélanome métastatique est très supérieure à sa dose toxique. Cette molécule a été abandonnée dans cette indication car son effet sur BRAF n'est pas suffisant [142], [143].

a) Vémurafenib : un inhibiteur de BRAF

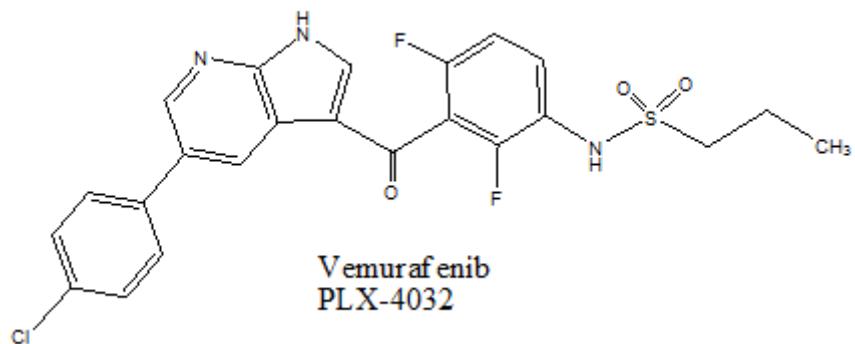


Figure 28 : Formule chimique du vémurafenib

Le vémurafenib (PLX4032/RG7204 ou Zelboraf®) appartient à une deuxième génération de molécules inhibant sélectivement BRAF. Il a obtenu son autorisation de mise sur le marché en février 2012. Il est beaucoup plus sélectif de BRAF que le sorafenib. Il est indiqué dans le mélanome non résécable ou métastatique présentant la mutation ^{V600E}BRAF. Les trois phases de l'étude BRIM internationale multicentrique ont permis de déterminer la dose efficace, les patients à cibler et son efficacité [136], [144]–[146].

i. Mutation ^{V600E}BRaf

Les mutations du gène BRaf sont retrouvées dans 30 à 70% des mélanomes chez les personnes de type caucasien (figure 28). Leurs présences semblent être corrélées avec le phototype. Elles seraient plus fréquentes chez les personnes à phototype clair, chez les personnes jeunes (moins de 55 ans) alors que les mutations de NRas sont plus nombreuses chez les personnes plus âgées [147]. Dans 90% des cas, il s'agit de la mutation ^{V600E}BRaf. Cette mutation entraîne une activation constitutive de la voie des MAP kinases, elle peut être associée à d'autres mutations favorisant telle que la mutation de PTEN [142]. Les autres mutations identifiées sont ^{V600K}BRaf et ^{V600D/V600R}BRaf. Elles représentent respectivement 16 et 3 pourcent de toutes les mutations de BRaf. Il existe aussi un groupe mineur de mutations survenant sur BRaf mais sur une autre position qu'en 600. Ces formes mutées nécessitent la présence de CRaf pour être actives [147].

Table 2. Frequency of BRAF Mutations in Various Cancers

Tumor Type	Percentage of Patients With BRAF Mutations
Melanoma	30-70
Papillary thyroid cancer	40-70
Cisplatin-refractory testicular cancer	25
Cholangiocarcinoma	10-20
Colorectal cancer	5-20
Ovarian cancer	5-10
Prostate cancer	5-10
Glioblastoma, NSCLC, HNSCC, breast cancer, and pancreatic cancer	1-5

BRAF indicates v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; NSCLC, nonsmall cell lung cancer; HNSCC, squamous cell carcinoma of the head and neck.

Figure 29 : Fréquence des mutations BRaf dans différents cancers [143]

Le vémurafenib est un ITK conçu pour inhiber spécifiquement la protéine BRaf V600E. Il a été développé grâce aux connaissances acquises sur les mutations de BRaf. Il n'est actif que sur les mélanomes présentant la mutation V600E de BRaf. Il est impératif de déterminer le statut mutationnel du mélanome métastatique avant de mettre en place ce traitement [89].

La détection de la mutation ^{V600E}BRaf est réalisée in vitro par PCR (Polymerase Chain Reaction), elle est quantitative. Elle nécessite d'abord la préparation manuelle des échantillons pour obtenir de l'ADN génomique à partir de tissu FFPE (fixés au formol enrobé de paraffine), puis une amplification par PCR de l'ADN cible grâce à une paire de deux amorces et de deux sondes oligonucléotidiques dont l'une est conçue pour détecter la mutation ^{V600E}BRaf et l'autre pour détecter la forme sauvage.

La recherche de ces mutations est réalisée au sein des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers. Leur développement fait partie de la mesure 21 du plan cancer 2009-2013. Leur objectif est de permettre aux patients de bénéficier de tests de génétique moléculaire mettant en évidence les biomarqueurs de la tumeur qui déterminent l'accès à certaines thérapies ciblées et donc de bénéficier d'une prescription individualisée plus efficace et moins toxique. Ces plateformes sont régionales, elles effectuent tous les tests des patients d'une même région quelque soit l'établissement dans lequel ils sont pris en charge, cela permet à l'ensemble des patients de la région d'accéder à ces tests innovants selon une charte de réalisation des missions et d'en réduire les coûts [148], [149].

ii. Etudes

- *Phase I : Etude BRIM I*

Le vémurafenib est un puissant inhibiteur du gène Braf porteur de la mutation V600E. Cette étude a été menée dans le but de définir les caractères de sécurité, la pharmacocinétique avec une administration biquotidienne continue du vémurafenib ainsi que de mettre au point la dose maximale jusqu'à ce que les effets indésirables empêchent une augmentation supplémentaire de la dose. Seront aussi définis le taux de réponse, la durée de réponse et le taux de progression.

55 patients ont participé à cette étude. 49 à 53 étaient atteints d'un mélanome métastatique stade IIIc ou IV, 32 d'entre eux étaient porteurs de la mutation ^{V600E}BRaf. Les 3 à 6 patients restant étaient atteints d'un cancer papillaire de la

thyroïde exprimant la mutation $V600E$ BRaf. 50% d'entre eux avaient déjà reçu au moins deux lignes thérapeutiques antérieures.

Le taux de réponse globale est de 69%. Une réponse partielle ou totale a été observée chez 81% des patients atteints de mélanomes métastatiques et porteurs de la mutation $V600E$ BRaf. La durée de réponse est supérieure à 7 mois chez ces patients.

Les effets secondaires les plus fréquemment observés sont des effets secondaires cutanés, une fatigue, une arthralgie ; ils sont proportionnels à la dose administrée. 31% de la cohorte des 32 patients ont développé des kératocarcinomes secondaires.

Les doses étaient augmentées par palier de 240mg. La dose maximale tolérée est de 960mg deux fois par jour. Pendant cette étude, 40%, des patients ont vu leur posologie diminuée à court terme à cause de toxicité.

L'étude a obtenu un taux de réponse important alors que 50% des patients avaient déjà reçu deux lignes thérapeutiques précédentes. Cependant les tumeurs pourraient développer des résistances secondaires qui diminueraient l'efficacité. Les résultats sont intéressants et ont été confirmés par les études de phase II et III [144].

- *Phase II : Etude BRIM II*

Cette étude a eu lieu en octobre 2009 et mars 2010. Son objectif était de démontrer l'efficacité du traitement par vémurafenib pour des patients avec un mélanome de stade IV porteurs de la mutation $V600E$ BRaf et de mettre en évidence les effets secondaires.

344 patients ont été recrutés dans 13 centres différents. Sur les 344 patients, 328 ont bénéficié d'une analyse de BRaf selon la méthode cobas 4800 BRaf V600 mutation test, afin de déterminer si BRaf était muté et de quelle mutation il s'agissait. Sur 327 tests valides, 184 correspondaient à des mutations $V600E$ BRaf soit 56% des patients et 143 étaient d'autres mutations de BRaf. Seuls les 132 patients porteurs de

V600E BRaf avec une progression de la maladie et sans métastases actives au niveau cérébral ont été retenus pour suivre le traitement (Figure 30).

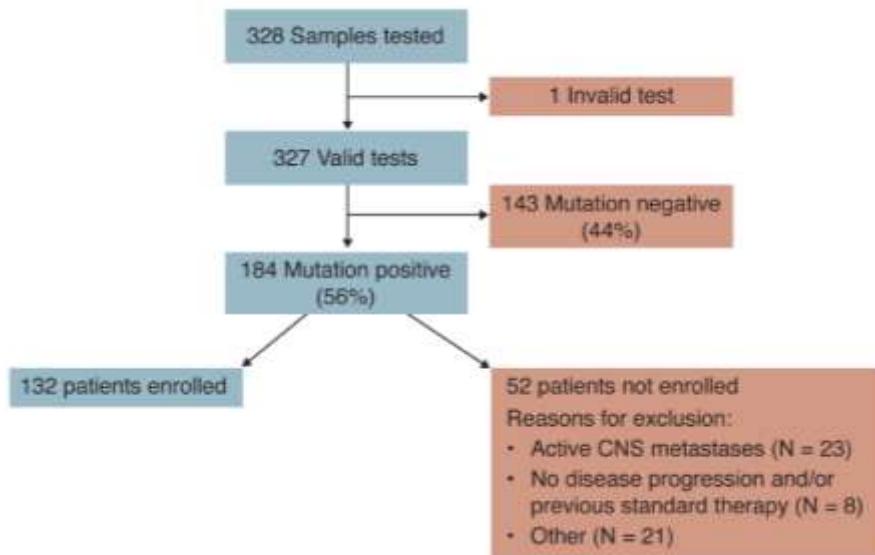


Figure 30 : Inclusion des patients dans l'étude BRIM II [145]

La posologie était de 960mg deux fois par jour par voie orale. Lorsque les effets indésirables étaient trop importants, la dose a été diminuée à 480 ou 720mg deux fois par jour selon la gravité de l'évènement.

Le critère principal de l'étude était la recherche du taux de réponse global. Il a été évalué toutes les six semaines et en fin de l'étude.

Une réponse complète a été observée pour 8 patients soit 6% de l'effectif total, et une réponse partielle pour 62 patients soit 47%. Le taux de réponse global est de 53% chez les patients ayant reçu un traitement antérieur. La médiane de survie est de 15.9 mois.

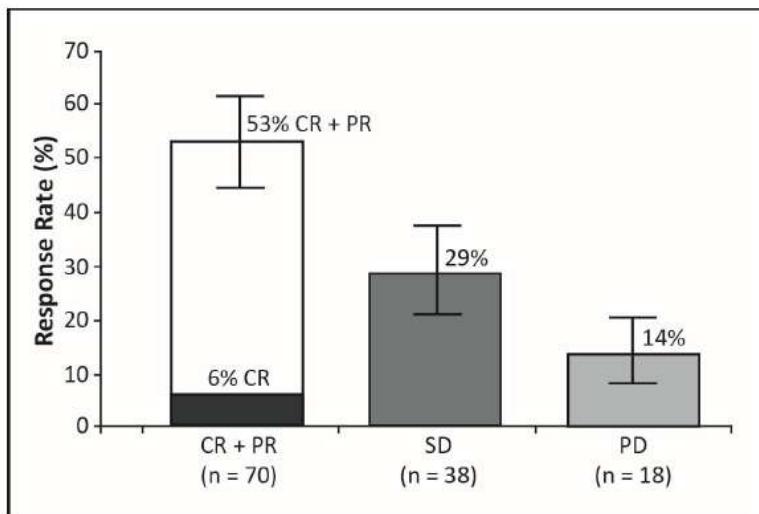


Figure 31 : Taux de réponse au vémurafenib d'après l'étude BRIM II [145]

La plupart des patients ont eu au moins un épisode d'effets indésirables liés au traitement. Les plus fréquents sont l'arthralgie, l'éruption cutanée, une photosensibilisation, une alopecie. Suite à ces épisodes, 45% des patients ont vu leur traitement diminué ou arrêté pendant une période. La dose médiane qui a été administrée à tous les patients est de 1740mg/j, soit 91% de la dose prévue initialement. 26% des patients ont développé des carcinomes épidermoïdes ou des keratocarcinomes.

Le vémurafenib est actif dans au moins 50% des mélanomes métastatiques mutés ^{V600E}BRaf. La durée médiane de survie sans progression est de 7 mois et la durée médiane de survie globale de 16 mois. Lorsqu'on réanalyse l'étude BRIM I avec les critères de l'étude BRIM II, le taux de réponse au vémurafenib était de 56% [145].

- *Phase III : Etude BRIM III*

L'objectif de cette étude multicentrique randomisée était d'évaluer l'efficacité du vémurafenib face à la dacarbazine dans le traitement du mélanome métastatique exprimant la mutation ^{V600E}BRaf. Elle s'est déroulée de janvier 2010 à décembre 2010, 2107 patients ont été dépistés et 675 ont été retenus, la majeure partie des patients non retenus l'étaient car ils ne portaient pas la mutation ^{V600E}BRaf.

Les conditions d'inclusion étaient les mêmes que dans les études précédentes.

Une partie de la cohorte devait recevoir 960mg par voie orale de vémurafenib deux fois par jour, l'autre partie de la cohorte recevant 1000mg/m² de dacarbazine en intraveineuse une fois toutes les trois semaines.

Des évaluations ont été mises en place toutes les trois semaines. Une augmentation de la survie médiane de 8 mois pour la dacarbazine et de 12.3 mois pour le vémurafenib a été observée ainsi qu'une survie sans progression de respectivement 2.5 et 4.5 mois.

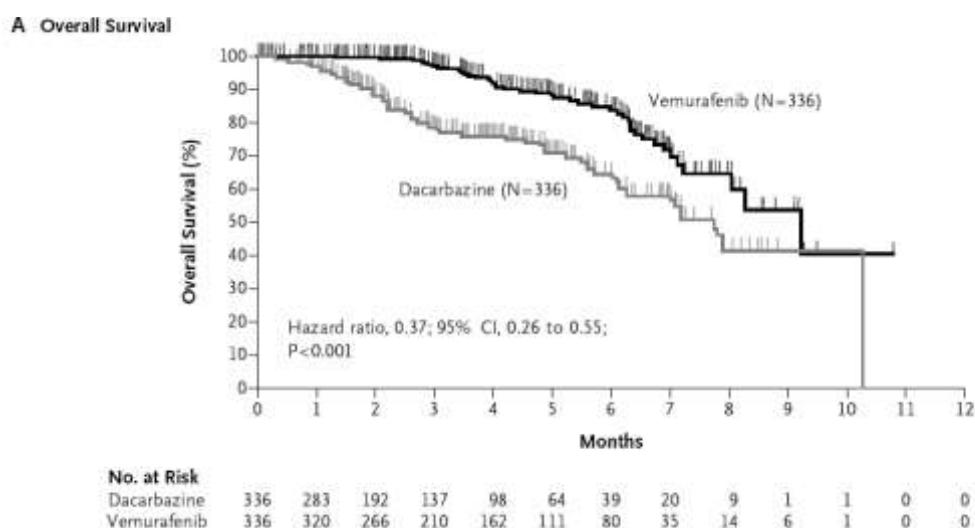


Figure 32 : Survie médiane avec le vémurafenib ou avec la dacarbazine pendant l'étude BRIM III [146]

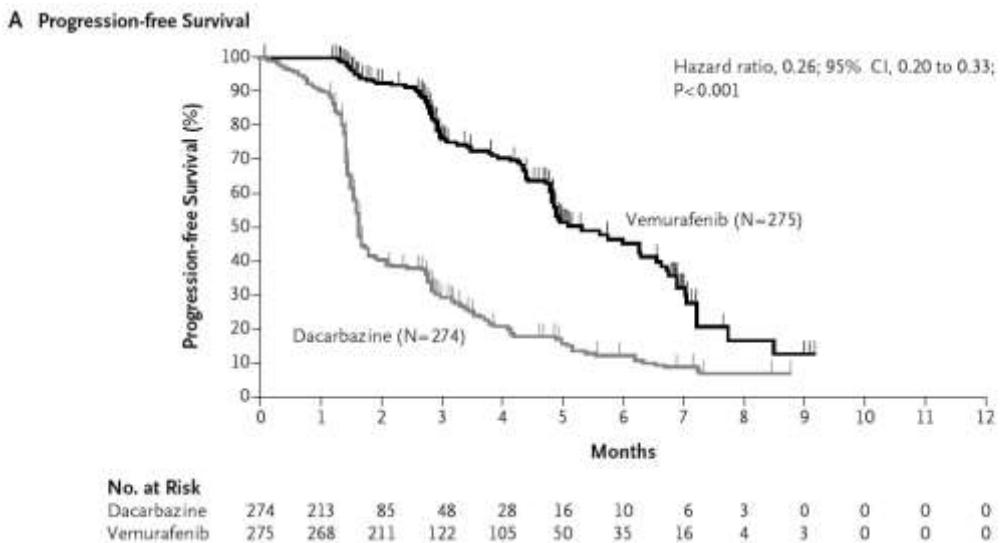


Figure 33 : Survie sans progression avec le vémurafenib ou la dacarbazine dans l'étude BRIM III [146]

92% des patients ont manifesté des effets indésirables soit 618 personnes, les principaux étaient : arthralgie, fatigue, réactions cutanées pour le vémurafenib ; fatigue, nausées, vomissements et neutropénie pour la dacarbazine. Une modification ou interruption de la dose a été nécessaire dans 38% des cas pour le vémurafenib et 16% pour le dacarbazine. 18% des patients traités par vémurafenib ont développé des carcinomes épidermoïdes ou des keratocarcinomes.

Le taux de réponse confirmé pour les patients porteurs de mélanome avec la mutation ^{V600E}BRaf de stade avancé est de 48.6% contre seulement 5.5% avec la dacarbazine. Ce qui prouve le bénéfice apporté par le vémurafenib dans le traitement de cette pathologie. Les mélanomes mutés ^{V600E}BRaf seraient plus agressifs et moins sensibles à une chimiothérapie classique [146].

iii. Posologies et mode d'administration

La posologie habituelle est de 960mg matin et soir soit 4 comprimés le matin et 4 comprimés le soir. Les comprimés doivent être avalés entre les repas soit une heure avant ou deux heures après, avec un grand verre d'eau en respectant un intervalle de douze heures entre deux prises. En cas d'oubli d'une dose celle-ci peut être prise

jusqu'à quatre heures avant la suivante ; deux doses ne doivent pas être prises en même temps. Les doses sont adaptées par palier de 240mg [150].

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

Tableau 1 : Critères d'ajustement de dose

Grades de toxicité (CTC-AE) ^a	Conduite à tenir
Toxicité de grade 1 ou toxicité de grade 2 tolérable	Maintien du traitement sans changement de posologie
Toxicité de grade 2 intolérable ou toxicité de grade 3	
1 ^{re} apparition	Interruption jusqu'à la résolution (grade=<1) Reprise à la posologie de 720 mg x 2/jour soit 75 % de la posologie initiale
2 ^{ème} apparition	Interruption jusqu'à la résolution (grade=<1) Reprise à la posologie de 480 mg x 2/jour soit 50 % de la posologie initiale
3 ^{ème} apparition	Arrêt définitif
Toxicité de grade 4	
1 ^{re} apparition	Arrêt définitif ou Interruption jusqu'à la résolution (grade=<1) Reprise à la posologie de 480 mg x 2/jour soit 50 % de la posologie initiale
2 ^{ème} apparition	Arrêt définitif

^aIntensité des événements indésirables cliniques évaluée d'après les critères communs de terminologie pour les événements indésirables version 4.0 (CTC-AE) Cf tableau 2.

- Populations particulières :

- Sujets âgés :

Aucun ajustement de dose n'est requis chez les patients de plus de 65 ans.

- Insuffisance rénale :

Le vémurafenib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale. Aucune donnée n'est donc disponible.

Figure 34 : Conduite à tenir en fonction du grade de toxicité du vémurafenib [150]

iv. Mises en garde et précautions

Un test de dépistage de la mutation ^{V600E}BRaf doit être réalisé avant la mise en place du traitement. Avant et pendant le traitement doivent être surveillés la formule sanguine avec NFS, ionogramme et bilan hépatique ; la fonction cardiaque avec un électrocardiogramme; la fonction hépatique ; un examen dermatologique avec dépistage de carcinome épidermoïde ; un examen de la tête et du cou et un scanner thoracique afin de dépister les carcinomes épidermoïdes non cutanés, ainsi que le cas échéant des tests de grossesse avant l'instauration du traitement et la mise en place d'une contraception pendant et six mois après l'arrêt du traitement. Il est aussi important d'informer le patient afin qu'il signale tout effet secondaire et notamment de tout changement cutané [150] (Annexe 6 : Détection de la mutation BRaf au sein de la plateforme de génétique moléculaire du Centre Alexis Vautrin).

v. Effets indésirables

Les effets indésirables plus fréquents sont liés à la toxicité dermatologique du vémurafenib. 30% des patients manifestent des effets indésirables tels que des arthralgies, une fatigue, une éruption cutanée, une réaction de photosensibilité, des nausées, une alopecie et un prurit [150], [151].

- *Toxicité dermatologique*

Les thérapies ciblées en visant une ou plusieurs cibles impliquées dans l'oncogenèse, ont une action beaucoup plus spécifique que les chimiothérapies classiques. La tolérance aux TC est généralement satisfaisante, mais les effets indésirables les plus fréquents sont cutanés. Ainsi le vémurafenib fréquemment montre une toxicité cutanée [131], [146].

Les carcinomes épidermoïdes cutanés (CDC) sont des proliférations kératinocytaires dont l'origine peut être imputable au traitement par vémurafenib. Ils sont souvent bien différenciés et de type kérato-acanthome. Ils se développent chez 18 à 24% des patients traités. Ils apparaissent souvent au bout de huit semaines de traitement de façon éruptive avec plusieurs lésions présentes en quelques jours, leur survenue est aussi possible plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Ils pourraient être la conséquence d'une activation paradoxale de la voie des MAP kinases dans les cellules non porteuses de la mutation $V600E$ BRaf. Des études à venir porteront sur ce point afin d'élucider et de prévenir les résistances.

Lors des traitements par vémurafenib, une surveillance dermatologique doit systématiquement être mise en place. Elle doit au moins comporter un bilan préthérapeutique et un examen thérapeutique quatre semaines après l'arrêt du traitement. De plus une information des patients doit être mise en place afin de les former à la reconnaissance de toute nouvelle lésion. Ces carcinomes sont excisés chirurgicalement et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement par vémurafenib.

Les lésions hyperkératosiques sont d'autres effets indésirables cutanés de cette molécule. Elles pourraient être induites par une dérégulation de la prolifération kératinocytaire [131].

- *Autres effets indésirables*

8 à 12% des patients présentent une réaction de photosensibilisation de grade 2 ou 3, d'où la nécessité d'une information aux patients et de la mise en place d'une photoprotection stricte (vêtements et écrans solaires) jusqu'à 5 jours après l'arrêt de la molécule.

5% des patients présentent une toxicité de type syndrome main-pied mais ce syndrome est assez différent de celui provoqué par la chimiothérapie classique. Ce n'est pas un érythème œdémateux douloureux mais des lésions hyperkératosiques devenues inflammatoires localisées dans des zones de microtraumatismes comme les zones d'appui du pas ou de préhension de la main [151].

vi. Interactions médicamenteuses

Le vémurafenib entre en interaction avec les substrats du CYP 450, car il entraîne une inhibition du CYP1A2 et une induction du CYP2B6 et du CYP3A4. Les interactions médicamenteuses avec ces cytochromes sont très nombreuses, il faut donc établir une surveillance des traitements déjà en place pour le patient avant l'initiation du traitement par vémurafenib [150].

vii. Mécanismes de résistances aux inhibiteurs de BRAF

Même si la présence de la mutation activatrice de BRAF prédit en général une réponse positive au vémurafenib, une partie des mélanomes mutés ^{V600E}BRAF développent une résistance au traitement [147]. Le bénéfice médian du traitement est de six à douze mois, la durée de réponse est limitée [136]. Ces mécanismes de résistances peuvent être primaires ou secondaires, ils impliquent PDGFR, IGF-1, CRAF, MEK et PTEN et ils peuvent réactiver la voie des MAP kinase [141], [152].

viii. Conclusion

Le vemurafenib constitue à ce jour le meilleur traitement pour les patients atteints de mélanome de stade III ou IV porteurs de la mutation ^{V600E}BRaf dès la première ligne thérapeutique. Des études sont actuellement en cours pour tester les combinaisons thérapeutiques possibles. Il a obtenu une AMM en France en février 2012. Cependant on manque de recul sur l'évaluation des capacités des cellules tumorales à devenir résistantes grâce à la réactivation de la voie des MAP kinases suite à ce traitement. Une des stratégies future sera de vaincre ces résistances aux inhibiteurs de BRaf en utilisant d'autres thérapies ciblées [136], [153].

D'autres inhibiteurs de la voie des MAP kinases sont aujourd'hui à l'étude, notamment le GSK2118436 ou dabrafenib [134], [154]. Son activité serait similaire au vémurafenib mais il agirait sur les mutations V600E et V600K. des inhibiteurs de MEK seuls ou combinés au vémurafenib comme GSK1120212 ou trametinib pourraient être utilisés afin de limiter les phénomènes de résistance aux inhibiteurs de BRaf, mais il est encore trop tôt pour se prononcer sur le bénéfice de ces nouvelles molécules. D'autres études sont en cours sur des inhibiteurs de PI3K. Les nouvelles thérapeutiques incluront sûrement des inhibiteurs de BRaf associés à des inhibiteurs de CRas, PI3K, PDFGR, MEK dans le but d'anticiper les phénomènes de résistances aux ITK [134], [136].

b) Autres voies d'avenir

L'imatinib est un ITK ciblant brc-acl, c-kit, PDGF α et PDGF β . Il est administré par voie orale actuellement testé dans le mélanome métastatique porteur de la mutation cKIT [89].

Cette molécule a déjà une AMM dans les cancers GIST (gastro-intestinal stomal tumours). Les études réalisées dans le mélanome métastatique, sans mise en évidence de la mutation cKIT, n'ont pas donné de réponse objective et une survie très faible. Cependant, des études réalisées sur des patients atteints de mélanome

métastatique et porteurs de la mutation de l'exon 11 de cKIT se sont révélées plus intéressantes [99].

Dans une étude de phase II réalisée aux Etats Unis entre 2008 et 2010, ont été étudiés la survie sans progression, le taux de réponse globale et la survie globale. La survie sans progression a été de 3.5 mois, et la médiane de survie de 1 an. Une réponse partielle a été observée chez 23.3% des patients de l'étude, une stabilisation chez 30.2% et une progression 46.5% La dose utilisée était de 400mg par jour, mais elle a été augmentée jusqu'à 800mg par jour pour les patients qui montraient une progression à 400mg par jour [99].

Dans une autre étude de phase II réalisée au Royaume Unis de janvier 2002 à octobre 2003, les patients sélectionnés étaient tous atteints du mélanome métastatique et porteurs de la mutation de cKIT, une dose de 400mg par jour leur était administrée par voie orale. Le temps médian de progression est de 1,4 mois et la survie médiane est de 7.5 mois [155].

Dans une autre étude de phase II réalisée au Royaume Unis de janvier 2002 à octobre 2003, les patients sélectionnés étaient tous atteints du mélanome métastatique et porteurs de la mutation de cKIT, une dose de 400mg par jour par jour leur était administrée par voie orale. Le temps médian de progression est de 1,4 mois et la survie médiane est de 7.5 mois [156].

Le traitement a été stoppé dans les cas d'effets indésirables intolérables. Du métoclopramide a été administré en cas de nausée, et du lopéramide en cas de diarrhées. La toxicité a été évaluée selon les critères communs de toxicité.

Les épisodes de toxicité les plus rencontrés sont de grade 3 ils ont été observés avec une dose élevée (800mg/j). Ce sont des troubles gastro-intestinaux avec notamment des nausées, vomissements, des troubles neurologiques et une fatigue [157]. La toxicité cutanée est très fréquente, elle se manifeste le plus souvent par un érythème maculopapuleux [131].

Bien que cette molécule ne possède pas d'AMM, en France, dans cette indication, elle est utilisée par le GROUM en 2^{ème} ligne de traitement des patients atteints de mélanomes métastatiques avec mutation de c-KIT [65].

Le traitement par imatinib est une approche intéressante. Elle nécessite la sélection des patients ayant un mélanome métastatique et porteurs de la mutation cKIT, une maîtrise doses administrées afin de limiter la toxicité.

Une autre molécule, le nilotinib, est actuellement testée dans les mélanomes métastatiques acraux et muqueux [158].

Conclusion

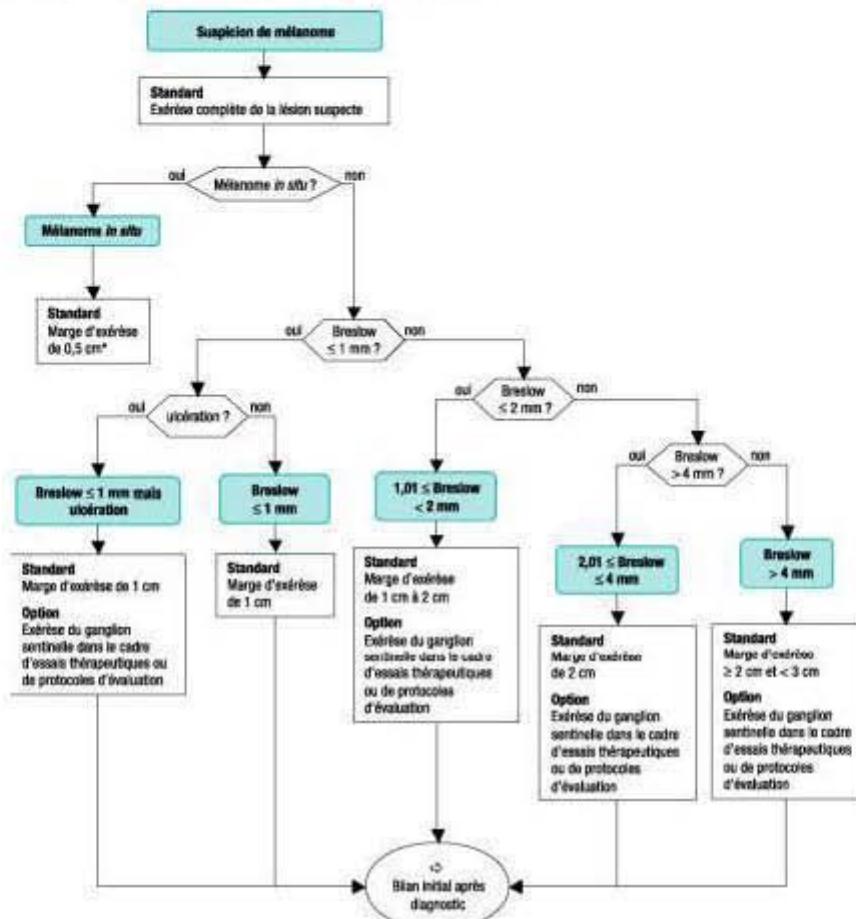
Alors que dans les quarante dernières années aucune molécule n'a permis d'améliorer significativement la survie globale des patients atteints de mélanome métastatique; les thérapies ciblées, qui ont pour but d'apporter un traitement adapté au patient, à sa tumeur, en fonction de ses facteurs prédictifs de réponse, grâce à l'ipilimumab et le vémurafenib constituent un nouvel espoir dans la prise en charge de cette pathologie. En effet, le taux de réponse à l'ipilimumab reste assez faible, mais en cas de réponse, une augmentation de la survie globale est constatée et ce malgré le fait que ses facteurs prédictifs de réponse, le schéma optimal de traitement n'aient pas encore été déterminés et que son administration nécessite la gestion d'une nouvelle toxicité immunologique.

Les résultats obtenus par le vémurafenib mettent en évidence les bénéfices apportés par la recherche des mutations d'oncogènes du mélanome. Ainsi le traitement par vémurafenib n'est administré qu'aux patients porteurs de la mutation ^{V600E}BRaf et l'efficacité de la molécule en est améliorée. Des recherches sur les mécanismes de résistance et afin de les anticiper sont en cours.

Ces deux molécules sont les premières thérapies ciblées ayant montré un bénéfice dans le traitement du mélanome métastatique, de nombreuses voies de signalisations interviennent dans le mélanome, d'autres molécules et des essais de combinaisons sont à l'étude afin de cibler les autres mutations d'oncogènes. Dans le but, à terme, de proposer aux patients un traitement rationnalisé, personnalisé plus efficace et moins toxique.

Annexe 1 : Stratégie de diagnostic du mélanome chez le dermatologue

Stratégie diagnostique chez le dermatologue : arbre diagnostique présenté dans les Standards, options et recommandations concernant le mélanome cutané de 2005 (61).
 © Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer



*Pour les mélanomes de Dubreuilh dans leur forme *in situ*, une marge de 1 cm est recommandée

Annexe 2 : Indice T de la classification TNM

Classification T	Epaisseur ou indice de Breslow	Ulcération
T1	≤ à 1mm	A : sans ulcération et mitoses < 1/mm ² B : avec ulcération ou mitose ≥ 1/mm
T2	1,01 – 2mm	A : sans ulcération B : avec ulcération
T3	2,02 – 4mm	A : sans ulcération B : avec ulcération
T4	>4mm	A : sans ulcération B : avec ulcération

Annexe 3 : Indice N de classification TNM

Classification N	Nombre de ganglions envahis	Invasion métastatique
------------------	-----------------------------	-----------------------

N1	1 seul ganglion envahi	A : micrométastases B : macrométastases
N2	2-3 ganglions envahis	A : micrométastases B : macrométastases C : métastases en transit /nODULES satellites sans envahissement ganglionnaire
N3	≥ 4 ganglions envahis ou masse polyganglionnaire ou métastases en transit : modules satellites avec ganglions envahis	

Les micrométastases sont des métastases ganglionnaires détectées à l'examen anatomopathologique du ganglion sentinelle alors que le ganglion n'est pas palpable ou après lymphadénectomie élective, les macrométastases correspondent à un ganglion cliniquement palpable à l'examen clinique et métastatique.

Annexe 4 : Indice M de la classification TNM

Classification M	Site des métastases	Taux sérique de LDH
------------------	---------------------	---------------------

M1a M1b M1c	Cutané, sous cutané ou ganglionnaire au-delà de l'aire ganglionnaire régionale	Normal
	Pulmonaire	Normal
	Autres localisations viscérales Toutes métastases à distance	Normal Augmenté

Annexe 5 : Classification de l'AJCC

Groupes histopronostiques	Classification clinique			Classification fondée sur la pathologie		
	T	N	M	T	N	M
0	T <i>in situ</i>	N0	M0	T <i>in situ</i>	N0	M0
I A	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0
I B	T1b	N0	M0	T1b	N0	M0
-	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0
II A	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0
-	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0
II B	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0
-	T4a	N0	-	T4a	N0	M0
II C	T4b	N0	-	T4b	N0	M0
III	Tous les T	N0	-	-	-	-
-	-	N2	-	-	-	-

		-	N3	-	-	-	-
	IIIA	-	-	-	T1-4a	N1a	M0
		-	-	-	T1-4a	N2a	M0
	IIIB	-	-	-	T1-4b	N1a	M0
		-	-	-	T1-4b	N2a	M0
		-	-	-	T1-4a	N1b	M0
		-	-	-	T1-4a	N2b	M0
		-	-	-	T1-4a	N2b	M0
		-	-	-	T1-4a/b	N2c	M0
	IIIC	-	-	-	T1-4b	N1b	M0
		-	-	-	T1-4b	N2b	M0
		-	-	-	Tous les T	N3	M0
IV		Tous les T	Tous les N	Tous les M1	Tous les T	Tous les N	Tous les M1

Annexe 6 : Détection de la mutation BRAf au sein de la plateforme de génétique moléculaire du CAV

Les mutations BRAf et KRas sont mises en évidence par le même procédé. Le nombre de mise en évidence des mutations de BRAf chez des patients atteints de mélanome métastatique étant beaucoup moins élevé que le nombre de mise en évidence des mutations de KRas chez des patients atteints de cancer du côlon et que les deux types de mutations sont révélées par la même méthode ; j'ai assisté à la détection des mutations KRas.

La mutation est mise en évidence par PCR (polymerase chain reaction), cette technique de biologie moléculaire d'amplification d'une séquence de l'ADN repose sur trois étapes que l'on répète :

- La dénaturation des deux brins d'ADN à haute température dans le but d'obtenir de l'ADN monocaténaire
- L'hybridation d'amorces complémentaires d'une séquence de l'ADN monocaténaire cible, elles sont orientées de manière à ce que l'enzyme ADN-polymérase synthétise la région d'ADN cible
- L'elongation grâce à une enzyme ADN-polymérase, la Taq polymérase, ce qui crée deux régions cibles double brin qui pourront à leur tour être dénaturée au cycle suivant [159]–[161].

Ce procédé permet d'obtenir, grâce aux cycles répétitifs, la séquence d'ADN cible en quantité suffisante pour détecter la mutation par le test cobas® 4800 BRAF V600 [162].

Préparation des échantillons pour obtenir de l'ADN génomique à partir de tissus fixés



On réalise des coupes histologiques à partir des prélèvements tumoraux préalablement analysés sur le plan morphologique au laboratoire d'anatomopathologie.



Les zones de contenant la plus grande proportion de cellules tumorales sont mise en évidence, c'est dans ces parties que l'on préleva les blocs nécessaires à la préparation des échantillons. Les prélèvements sont réalisés de préférence sur les zones où la concentration de cellules tumorales est supérieure à 20% afin de limiter le risque de faux-négatifs.



Prélèvement des échantillons de tissu FFPE (fixés au formol, enrobés de paraffine) à partir des lames



Macrodissection manuelle au microtome, de la zone tumorale repérée sur la lame et mise en tube des copeaux



Les échantillons prélevés sont ensuite placés dans des tubes à PCR avant extraction de l'ADN

Isolation de l'ADN

Préparation des échantillons :

Les échantillons prélevés doivent être totalement digérés par une protéinase K. Cette enzyme va permettre la lyse des cellules, la libération des acides nucléiques en protégeant l'ADN des DNases. Ils sont ensuite élués dans un tampon. On réalise aussi un test témoin afin de mesurer la quantité d'ADN total de l'échantillon.

Préparation de la plaque :





Le mix est le mélange réactionnel contenant la taq polymérase, les amorces, le tampon ; il est réalisé sous une hotte à Mix où on ne prépare que les réactifs afin d'éviter les risques de contamination par de l'ADN

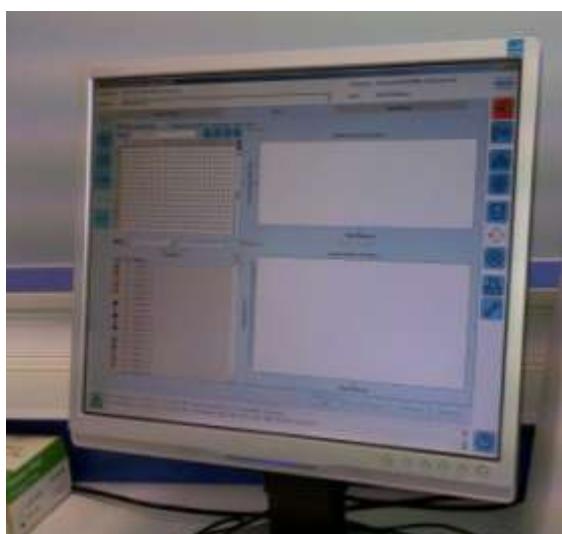
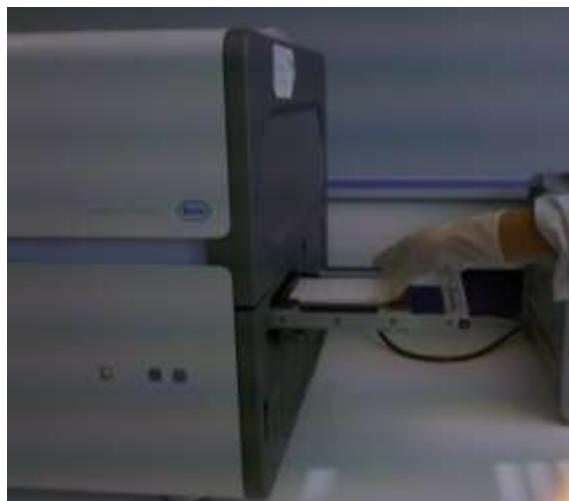


Ajout des témoins et des échantillons dans les micropuits



Centrifugation de la microplaqué à micropuits

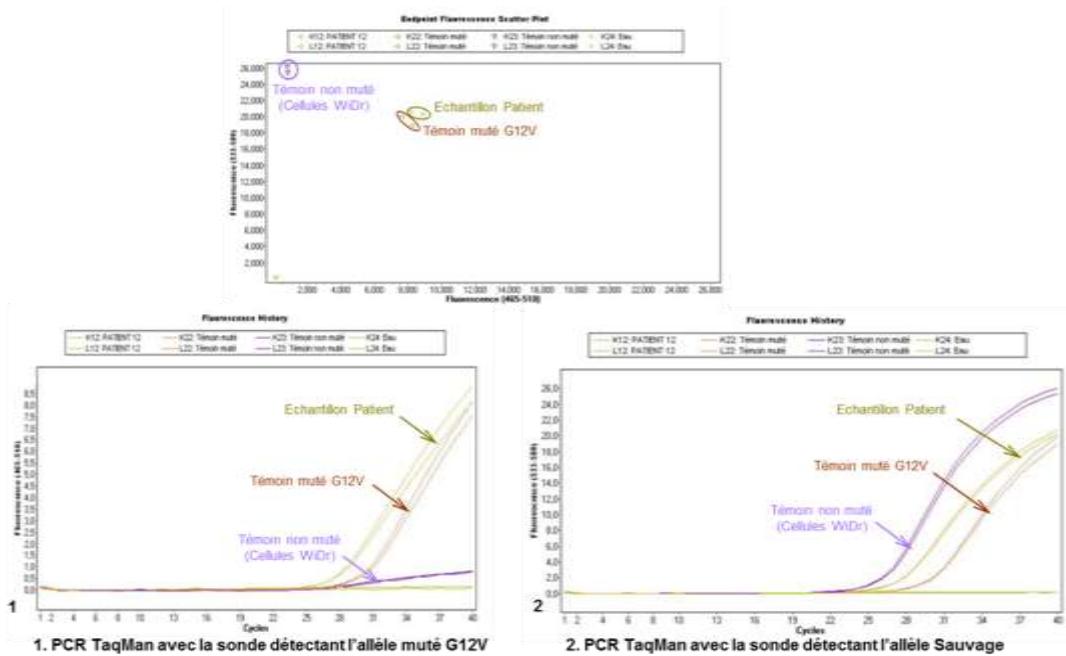
Initiation et suivi de la PCR



Configuration du logiciel de l'instrument LightCycler® 480 afin de réaliser la détermination du statut KRas

Cet appareil est constitué d'un thermocycleur réalisant la réaction de PCR et d'un système optique détectant les flurochromes du mix et permettant le suivi en temps réel de la réaction de PCR

Analyse des résultats : muté ou non muté



[162]–[166]

La mise en évidence de la mutation BRAF est nécessaire avant la mise en place d'un traitement par vémurafénib.

Bibliographie

- [1] FRANCIM, Hospices civils de Lyon, INCa, Inserm, and InVS, “Données du Réseau français des registres de cancers□: épidémiologie du mélanome cutané en France métropolitaine.” juin-2012.
- [2] K. Wolff, L. Goldsmith, S. Katz, B. Gilchrest, A. Paller, and D. Leffell, “Chapter 124□: Cutaneous melanoma,” in *Fitzpatrick’s Dermatology In General Medicine, Seventh Edition: Two Volumes*, 7th ed., vol. 1, 2 vols., McGraw-Hill Companies, Incorporated, 2007, pp. 1134–1157.
- [3] F. Grange, “Épidémiologie des cancers cutanés en France,” in *Dépistage et cancers cutanés*, Springer Paris, 2008, pp. 9–20.
- [4] C. Garbe, K. Peris, A. Hauschild, P. Saiag, M. Middleton, A. Spatz, J.-J. Grob, J. Malvehy, J. Newton-Bishop, A. Stratigos, H. Pehamberger, and A. Eggermont, “Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline,” *European Journal of Cancer*, vol. 46, no. 2, pp. 270–283, Jan. 2010.
- [5] L Chérié-Challine, JM Halna, and L Remontet, “Situation épidémiologique du mélanome cutané en France et impact en termes de prévention,” *InVS*, vol. 2, p. 5, Jan. 2004.
- [6] I Tromme and P Richez, “Epidémiologie, facteurs de risque et dépistable du mélanome,” *Louvain Médical Revue du secteur des Sciences de la Santé UCL Bruxelle*, vol. 126, no. 6, pp. 190–200, Jui. Jui. Ao 2007.
- [7] Haute Autorité de Santé, Service évaluation médico-économique et santé publique, “Stratégie de diagnostic précoce du mélanome. Recommandations en santé publique,” 2006.
- [8] F. Grange, “Épidémiologie du mélanome cutané□: données descriptives en France et en Europe,” *Annales de Dermatologie et de Vénérérologie*, vol. 132, no. 12, Part 1, pp. 975–982, Dec. 2005.
- [9] National Cancer Institute, “SEER Cancer Statistics Review 1975-2009 Melanoma of The Skin (Invasive).” .
- [10] J Ferlay, J. Lortet-Tieulent, and E. Steliarova-Foucher, “Cancer□: Mélanome de la peau,” *Observatoire européen du cancer (OEC)*.
- [11] V Del Marmol, “euromelanoma□: une campagne de prévention des cancer cutanés européenne□: organisation et bilan après 10 ans,” in *Eurocancer 2012*, John Libbey eurotext., Paris: , pp. 33–34.

- [12] Ouvrage collectif coordonné par Janine Wechler, "Tumeurs mélaniques," in *Pathologie cutanée tumorale*, Sauramos médical., 2009, pp. 390–427.
- [13] L. Remontet, service de biostatistique des Hospices Civils de Lyon, A Buemi, registre des cancers du Haut-Rhin, M Velten, registre des cancers du Bas-Rhin, E Jougla, Inserm – Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc), and J Estève, service de biostatistique des Hospices Civils de Lyon - Université Claude Bernard Lyon1, "Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000." .
- [14] V. Bataille, "Génétique et épidémiologie du mélanome," *Ann Dermatol Venereol*, vol. 133, no. 1, pp. 56–62, Jan. 2006.
- [15] C Gaudy-Marqueste, S Montestier, and J-J Grob, "Mélanome," *Dermatologie*, pp. 1–14, 2007.
- [16] Cespharm, "Prévention du risque solaire conseil du pharmacien."
- [17] MF Avril, N. Basset-Seguin, E Moustacchi, H. Sancho-Garnier, and A Sarasin, "Identification des sujets à risques," in *Soleil et santé*, EM, 2006, pp. 79–91.
- [18] A Stoebner-Delbarre, S Thezenas, and C Kuntz, "Connaissances et comportement des adultes vis-à-vis du soleil en France," *Ann Dermatol Venereol*, vol. 132, no. 8–9, pp. 652–657, Sep. 2005.
- [19] A Stoebner-Delbarre, C Defez, E Borrel, and H Sancho-Garnier, "Programmes de prévention des cancers cutanés, Analyse de l'impact des études randomisées," *Ann Dermatol Venereol*, vol. 132, no. 8–9, pp. 641–647, Sep. 2005.
- [20] C. Corbé, J. Grob, and H. Sancho-Garnier, "Prévention des cancers cutanés," in *Soleil et santé*, Lavoisier., 2006, pp. 111–123.
- [21] Afssaps, "Protection solaire recommandations concernant les conditions d'étiquetage des produits de protection solaire," Jan. 2006.
- [22] L. Meunier, "Photoprotection (interne et externe)," *Dermatologie*, pp. 1–14, 2008.
- [23] P. Thomas and A. Bonnevalle, "Indications des produits de protection solaire," *Cosmétologie et Dermatologie esthétique*, pp. 1–5, 2011.
- [24] J. P. Lacour and J. C. Beani, "Photoprotection naturelle, photoprotection externe (topique et vestimentaire)," *Annales de dermatologie et de vénérérologie*, vol. 134, no. 5.
- [25] T. Gambichler, J. Laperre, and K. Hoffmann, "The European standard for sun-protective clothing: EN 13758," *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 20, no. 2, pp. 125–130, Feb. 2006.

- [26] G. Beylot, "Les protections solaires," *Actualités pharmaceutiques*, no. 497, pp. 55–58, Juin 2010.
- [27] J.-C. Beani, "Produits de protection solaire: efficacité et risques," *Annales de dermatologie et de vénérérologie*, vol. 139, no. 4, pp. 261–272.
- [28] L. Meunier and E. Esteve, "Comportement des enfants vis-à-vis du soleil. Éducation à l'exposition solaire," *Annales de dermatologie et de vénérérologie*, vol. 134, no. 5.
- [29] H. Adamski and J. F. Stalder, "Modalités pratiques de photoprotection de l'enfant," *Annales de dermatologie et de vénérérologie*, vol. 134, no. 5.
- [30] J. Laporte, "Sensibilisation des salariés du bâtiment et des travaux publics au risque solaire: pour une prévention efficace," *Archives des maladies professionnelles et de l'environnement*, vol. 67, no. 6, pp. 828–841.
- [31] CEDEF, "Item 149 – Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : mélanomes," *Ann Dermatol Venereol*, vol. 132, no. Sup 10, pp. 140–145, Oct. 2005.
- [32] F. Braud, D. Khayat, and all, "Malignant Melanoma," *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 47, no. 1, pp. 35–63, Jul. 2003.
- [33] P. Guitera-Rovel and ME Vestergaard, "Les outils diagnostiques du mélanome cutané," *Ann Dermatol Venereol*, vol. 135, no. 12, pp. 828–834, Dec. 2008.
- [34] B. P. Gachon J, "First prospective study of the recognition process of melanoma in dermatological practice," *Arch Dermatol*, vol. 141, no. 4, pp. 434–438, avril 2005.
- [35] P. E. LeBoit, G. Burg, D. Weedon, and A. Sarazin, "Melanocytic Tumours," in *Pathology and genetic skin tumor*, World Health Organization Classification of Tumours., Lyon: , 2006.
- [36] G Wallon-Dumont and B Drémo, "Diagnostic clinique du mélanome," *La Presse Médicale*, vol. 32, no. 1, pp. 33–38, Jan. 2003.
- [37] L Marot and B Weynand, "Formes anatomocliniques: critères pour le diagnostic et la classification des mélanomes," *Louvain médical Bruxelle*, vol. 126, no. 6, pp. 201–209, 2007.
- [38] S Négrier, P Saig, and all, "Recommandations pour la pratique clinique: standards, options et recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané MO," *Ann Dermatol Venereol*, vol. 132, no. 10, pp. 79–85, 2005.
- [39] L Thomas and AJ Cochran, "Prise en charge du mélanome cutané," *Cancer/Radiothérapie*, vol. 2, no. 6, pp. 732–746, 1998.

- [40] M Loppin, H Quillien, and and all, "Protéine S100 Béta et melanoma inhibitory Activity (MIA) sériques□: étude prospectice de leur valeur pour la détection précoce de métastases dan sle mélanome," *Ann Dermatol Venereol*, vol. 134, no. 6–7, pp. 535–540, Jun. 2007.
- [41] J-L Beaudeux and T Ouahibi, "Protéine S100B, biomarqueur de lésions cérébrales et du mélanome malin," *Biologie médicale*, vol. 7, no. 1, pp. 1–6, 2012.
- [42] HAS / Service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades / INCa / Département des recommandations pour les professionnels de santé, *Mélanome cutané - Guide médecin ALD n° 30*. 2012.
- [43] A Mebazaa, D Kerob, and and all, "Analyse du ganglion sentinelle au cours du mélanome. Etude de faisabilité et problèmes techniques rencontrés□: à propos de 97 cas," *Elsevier Masson*, vol. 52, pp. 14–2, 2007.
- [44] G. Belleannée, "Le système TNM: 3 lettres pour un langage riche mais parfois ambigu," *Annales de Pathologie*, vol. 26, no. 6, pp. 435–444, décembre 2006.
- [45] C. M. Balch, J. E. Gershenwald, S.-J. Soong, J. F. Thompson, M. B. Atkins, D. R. Byrd, A. C. Buzaid, A. J. Cochran, D. G. Coit, S. Ding, A. M. Eggermont, K. T. Flaherty, P. A. Gimotty, J. M. Kirkwood, K. M. McMasters, M. C. Mihm Jr, D. L. Morton, M. I. Ross, A. J. Sober, and V. K. Sondak, "Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification," *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, no. 36, pp. 6199–6206, Dec. 2009.
- [46] C. M. Balch, S.-J. Soong, M. B. Atkins, A. C. Buzaid, N. Cascinelli, D. G. Coit, I. D. Fleming, J. E. Gershenwald, A. Houghton, J. M. Kirkwood, K. M. McMasters, M. F. Mihm, D. L. Morton, D. S. Reintgen, M. I. Ross, A. Sober, J. A. Thompson, and J. F. Thompson, "An Evidence-based Staging System for Cutaneous Melanoma1," *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 54, no. 3, pp. 131–149, 2004.
- [47] C. Bedane, M.-T. Leccia, B. Sassolas, S. Mansard, B. Guillo, L. Mortier, C. Robert, P. Saiag, F. Truchetet, A. Oukessou, B. Bregman, and C. Lebbé, "Caractéristiques et réponses aux traitements dans le mélanome stade III non opérable et stade IV : étude rétrospective longitudinale MELODY," *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, vol. 59, pp. S75–S76, Oct. 2011.
- [48] M. A. Hofmann, W. Sterry, R. A. Schwartz, and R. A. Schwartz, "Treatment of Melanoma," in *Skin Cancer*, Blackwell Publishing Ltd, 2008, pp. 477–507.
- [49] B. Brihaye and T. Papo, "Interférons□: utilisation thérapeutique," *AKOS (Traité de Médecine)*, vol. 7, no. 1140, 2009.
- [50] N. Cascinelli, F. Belli, R. Mackie, M. Santinami, R. Bufalino, and A. Morabito, "Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial," *The Lancet*, vol. 358, no. 9285, pp. 866–869, Sep. 2001.

- [51] Vidal 2012, "Monographie ROFÉRON® interféron alfa-2a." 13-Dec-2010.
- [52] InCa, "Les traitements du mélanome de la peau," Oct. 2010.
- [53] A. Hauschild, H. Gogas, A. Tarhini, M. R. Middleton, A. Testori, B. Dréno, and J. M. Kirkwood, "Practical guidelines for the management of interferon- α -2b side effects in patients receiving adjuvant treatment for melanoma," *Cancer*, vol. 112, no. 5, pp. 982–994, 2008.
- [54] C. Lévy-Sitbon, C. Barbe, F. Granel-Brocard, D. Lipsker, F. Aubin, S. Dalac, F. Truchetet, C. Michel, A. Mitschler, G. Arnoult, A. Le Clainche, S. Dalle, P. Bernard, and F. Grange, "Diagnosis and management of melanoma with regional lymph node metastases: a population-based study in France," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, p. no-no, 2012.
- [55] S. S. Agarwala and S. J. O'Day, "Current and future adjuvant immunotherapies for melanoma: blockade of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 as a novel approach," *Cancer Treat. Rev.*, vol. 37, no. 2, pp. 133–142, Apr. 2011.
- [56] Vidal 2012, "Monographie INTRONA® interféron alfa-2b." 24-Oct-2011.
- [57] GS Inamdar, SV Madhunapantula, and GV Robertson, "Targeting the MAPK pathway in melanoma: Why some approaches succeed and other fail," *Elsevier Masson*, vol. 80, pp. 624–637, avril 2010.
- [58] "Les soins de support Pour mieux vivre les effets du cancer." La ligue contre le cancer, août-2009.
- [59] M. R. Albertini, B. J. Longley, P. M. Harari, and D. Reintgen, "Cutaneous Melanoma," in *Oncology*, A. E. Chang, D. F. Hayes, H. I. Pass, R. M. Stone, P. A. Ganz, T. J. Kinsella, J. H. Schiller, and V. J. Strecher, Eds. New York, NY: Springer New York, pp. 1082–1101.
- [60] J.-P. Droz, I. R. Coquard, and J.-L. Peix, *Tumeurs malignes rares*. Springer, 2008.
- [61] J.-C. Soria, S. Vignot, C. Massard, and O. Mir, *Cours de chimiothérapie antitumorale et traitement médical du cancer - 2e édition*. John Libbey Eurotext, 2012.
- [62] Vidal 2012, "Monographie DÉTICÈNE® dacarbazine." 01-Sep-2009.
- [63] T. M. Pawlik and V. K. Sondak, "Malignant melanoma: current state of primary and adjuvant treatment," *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 45, no. 3, pp. 245–264, Mar. 2003.
- [64] Vidal 2012, "Monographie TEMODAL® témozolomide." 03-Jan-2012.
- [65] Groupe Ouest Mélanome, "Thésaurus du GROUM," no. 9, Fev 2011.

- [66] Réseau de cancérologie d'Aquitaine, "Référentiel régional Prise en charge des mélanomes cutanés Version 2." Nov-2011.
- [67] Vidal 2012, "Monographie MUPHORAN® fotémustine." 09-Mar-2012.
- [68] R. Mouawad, D. Khayat, and J.-P. Spano, "Les mélanomes: facteurs pronostiques et traitements adjuvants. Traitement médical du mélanome malin métastatique," in *Thérapeutique du cancer*, Paris: Springer Paris, 2011, pp. 673–683.
- [69] G.-R. Burmester, A. Pezzutto, T. Ulrichs, and A. Aicher, *Atlas de poche d'immunologie: Bases, analyses biologiques, pathologies*, 2e édition. Médecine Sciences Publications, 2005.
- [70] J.-C. Homberg, *Immunologie fondamentale*. De Boeck Secundair, 1999.
- [71] D. Male, *Immunologie: Aide-mémoire illustré*. De Boeck Supérieur, 2005.
- [72] A. Jack, C. Boyes, N. Aydin, K. Alam, and M. Wallack, "The treatment of melanoma with an emphasis on immunotherapeutic strategies," *Surg Oncol*, vol. 15, no. 1, pp. 13–24, Jul. 2006.
- [73] L. Schwartz,, L. Stover, and J. Dutcher, "Managing Toxicities of High-Dose Interleukin-2 - Cancer Network," 01-Nov-2002. [Online]. Available: <http://www.cancernetwork.com/rcc/content/article/10165/92163>. [Accessed: 07-Nov-2012].
- [74] C. Garbe, T. K. Eigentler, U. Keilholz, A. Hauschild, and J. M. Kirkwood, "Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects," *Oncologist*, vol. 16, no. 1, pp. 5–24, 2011.
- [75] J Robert, "Qu'est-ce qu'une cible?," in *Le concept de cible en cancérologie*, AMGEN Oncologie John Libbey Eurotext., vol. 2, 2008, pp. 2–22.
- [76] F Bouyer, F Pillon, and JP Belon, "Les inhibiteurs de tyrosine-kinase vers une polypharmacologie ciblée en cancérologie," *Actualités pharmaceutiques*, vol. 493, pp. 41–45, 2010.
- [77] D Hanahan and RA Weinberg, "The hallmarks of cancer," *Cell*, vol. 100, pp. 57–70, 2000.
- [78] A Cortot and JC Soria, "Principe des mécanismes d'action des thérapeutiques moléculaires ciblées en cancérologie pulmonaire," *Elsevier Masson*, vol. 6–002–L–13, pp. 1–15, 2008.
- [79] D Hanahan and RA Weinberg, "Hallmarks of cancer: the next generation," *Cell*, vol. 144(5), pp. 646–674, 2011.
- [80] F. Cruzalegui, "Protein kinases: From targets to anti-cancer drugs," *Ann Pharm Fr*, vol. 68, no. 4, pp. 254–259, Jul. 2010.

- [81] J Zhenyu, KT Flaherty, and H Tsao, “Molecular therapeutic approaches to melanoma,” *Molecular aspect of medecine*, vol. 31, pp. 194–204, 2010.
- [82] P de Cremoux and J Robert, “Signalisation cellulaire et cancer: caractérisation de cibles thérapeutiques,” *Pathologie biologie*, vol. 60, pp. 217–222, Avr 2012.
- [83] L Sun and G McMahon, “Inhibition of tumor angiogenesis by synthetic receptor tyrosine-kinase inhibitors,” *Drug Discovery Today*, vol. 5, no. 8, pp. 344–353, 2000.
- [84] G Milano, “Les molécules spécifiques des cibles membranaires,” in *Le concept de cible en cancérologie*, AMGEN John Libbey eurotext., vol. 2, 2008, pp. 22–33.
- [85] A Gschwind, O M. Fischer, and A Ullrich, “The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy,” *Nature Reviews Cancer*, no. 4, pp. 361–370, mai 2004.
- [86] C Prin-Mathieu, P Aguilar, and all, “Anticorps monoclonaux, anticorps thérapeutiques,” *Revue Française des Laboratoires*, no. 357, 2003.
- [87] S Boutayeb, FZ Zakkouri, and all, “Bilan des inhibiteurs de protéine tyrosine kinase dans le traitement des cancers,” *Pathologie Biologie*, vol. 60, pp. 229–233, 2012.
- [88] J-F Emile, “KIT et PDGFR,” in *Les cibles membranaires de la cellule tumorale*, AMGEN John Libbey Eurotext., 2009, pp. 16–22.
- [89] A de la Fouchardière, “Mélanome et recherche de cibles thérapeutiques,” *Annales de pathologie*, no. 31, pp. 123–124, Oct. 2011.
- [90] A Lièvre, “La voie de signalisation RAS/MAPK,” *Cancéro dig*, vol. 2, no. 1, pp. 38–42, 2010.
- [91] G Favre, “La voie des mitogen actived protein kinases (MAPK), cible de stratégies antitumorales,” *Bull Cancer*, no. hors-série, pp. 25–30, 2006.
- [92] S Vignot and JC Soria, “Cibler Ras: inhibiteurs de farnésyl transférase,” in *Thérapies moléculaires ciblées de la biologie aux applications cliniques*, vol. John Libbey Eurotext, 2008, pp. 83–94.
- [93] LA Fecher, SD Cumming, and all, “Towar a molecular classification of melanoma,” *Journal of Oncology*, vol. 25, no. 12, pp. 1606–1620, avril 2007.
- [94] S Vignot and JC Soria, “Cibler Raf/MEK,” in *Thérapies moléculaires ciblées de la biologie aux applications cliniques*, John Libbey Eurotext., 2008, pp. 95–101.
- [95] H Chong, HG Vikis, and KL Guan, “Mechanisms of regulating the Raf kinase family,” *Cell Signal*, vol. 15, no. 5, pp. 463–469, 2003.

- [96] J A. Sosman, “Translating BRAF mutations into effective therapy for patients with melanoma,” *American society of clinical oncology*, pp. 367–372, 2011.
- [97] M Rodolfo, M Daniotti, and V Vallacchi, “Genetic progression of metastatic melanoma,” *Cancer Letter*, vol. 214, no. 2, pp. 133–147, Oct. 2004.
- [98] A. Sharma, N. R. Trivedi, M. A. Zimmerman, D. A. Tuveson, C. D. Smith, and G. P. Robertson, “Mutant V599EB-Raf Regulates Growth and Vascular Development of Malignant Melanoma Tumors,” *Cancer Research*, vol. 65, no. 6, p. 2412, Mar. 2005.
- [99] J T Lee and M Herlyn, “The development of a rational basis for targeted therapy in melanoma,” vol. 1092–9118, pp. 514–518, 2006.
- [100] L. Zhuang, C. S. Lee, R. A. Scolyer, S. W. McCarthy, A. A. Palmer, X. D. Zhang, J. F. Thompson, L. P. Bron, and P. Hersey, “Activation of the extracellular signal regulated kinase (ERK) pathway in human melanoma,” *J Clin Pathol*, vol. 58, no. 11, pp. 1163–1169, Nov. 2005.
- [101] C Dreyer, E Raymond, and S Faivres, “La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR,” *Cancéro dig*, vol. 1, no. 3, pp. 187–189, 2009.
- [102] C Dreyer, S Faivre, M Serova, and E Raymond, “Métabolisme cellulaire : la signalisation de mTOR comme cible liée au métabolisme et à la synthèse des protéines,” in *Le concept de cible en cancérologie*, AMGEN John Libbey eurotext., 2008, pp. 116–129.
- [103] J Dumortier, “Antitumoral effect of proliferation signal inhibitors,” *Gastroenterol. Clin. Biol.*, vol. 33 Suppl 4, pp. S263–267, Nov. 2009.
- [104] JC Soria and S Vignot, “Cibler la voie PI3K/AKT/mTOR inhibiteurs de mTOR,” in *Thérapies moléculaires ciblées de la biologie aux applications cliniques*, Paris: , 2008, pp. 113–126.
- [105] S Vignot and JC Soria, “Cibler le cycle cellulaire,” in *Thérapies moléculaires ciblées de la biologie aux applications cliniques*, John Libbey eurotext., 2008, pp. 129–137.
- [106] S. Ashwell and S. Zabludoff, “DNA Damage Detection and Repair Pathways—Recent Advances with Inhibitors of Checkpoint Kinases in Cancer Therapy,” *Clin Cancer Res*, vol. 14, no. 13, pp. 4032–4037, Jul. 2008.
- [107] T. Helleday, E. Petermann, C. Lundin, B. Hodgson, and R. A. Sharma, “DNA repair pathways as targets for cancer therapy,” *Nature Reviews Cancer*, vol. 8, no. 3, pp. 193–204, Mar. 2008.
- [108] PM Martin L’Houcine Ouafik, “Les cibles du stroma et du système angiogénique,” in *Le concept de cible en cancérologie*, AMGEN Oncologie John Libbey Eurotext., vol. 2, 2008, pp. 90–114.

- [109] E. K. Rofstad and E. F. Halsør, “Vascular Endothelial Growth Factor, Interleukin 8, Platelet-derived Endothelial Cell Growth Factor, and Basic Fibroblast Growth Factor Promote Angiogenesis and Metastasis in Human Melanoma Xenografts,” *Cancer Res*, vol. 60, no. 17, pp. 4932–4938, Sep. 2000.
- [110] J. R. Westphal, R. Van’t Hullenaar, R. Peek, R. W. Willems, K. Crickard, U. Crickard, J. Askaa, I. Clemmensen, D. J. Ruiter, and R. M. W. De Waal, “Angiogenic balance in human melanoma: Expression of VEGF, bFGF, IL-8, PDGF and angiostatin in relation to vascular density of xenografts *in vivo*,” *International Journal of Cancer*, vol. 86, no. 6, pp. 768–776, 2000.
- [111] S Vignot and JC Soria, “Cibler l’angiogenèse: VEGF/VEGFR,” in *Thérapies moléculaires ciblées de la biologie aux applications cliniques*, John Libbey Eurotext., 2008, pp. 183–209.
- [112] A. Méjean and T. Lebret, “Thérapies ciblées,” *Progrès en Urologie*, vol. 18, pp. S228–S233, Nov. 2008.
- [113] J. Robert, *Signalisation cellulaire et cancer*. Springer, 2010.
- [114] T Couffinhal and P Dufourcq, “Les mécanismes de l’angiogenèse. Applications médicales et thérapeutiques,” *La revue de médecine interne*, vol. 22, no. 11, pp. 1064–1082, Oct. 2001.
- [115] P. Marchetti, “L’apoptose : bases fondamentales et applications médicales,” *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, vol. 33, no. 9, pp. 632–641, Sep. 2005.
- [116] N M Droin and E Solary, “Les cibles liées à l’apoptose,” in *Le concept de cible en cancérologie*, AMGEN John Libbey eurotext., 2008, pp. 76–89.
- [117] J. Alexandre, “Les inhibiteurs du protéasome,” *La Revue de Médecine Interne*, vol. 26, no. 10, pp. 812–815, Oct. 2005.
- [118] L Meunier, P-E Stoebner, and and all, “Protéasome et inhibiteurs de protéasomes,” *Annales de dermatologie et de vénérérologie*, vol. 132, no. 11–C1, pp. 895–898, Nov. 2005.
- [119] G Bernard and A Bernard, “Les voies moléculaires de l’activation des lymphocytes T,” *La presse médicale*, vol. 28, no. 40, pp. 2251–2256, 25 décembre 1999.
- [120] R Bedel, C Borg, and P Saas, “CTLA-4 et Toll_like récepteurs: de nouvelles cibles en immunothérapie,” in *Les thérapies ciblées*, 2008, pp. 169–195.
- [121] K. D. McCoy and G. L. Gros, “The role of CTLA-4 in the regulation of T cell immune responses,” *Immunology and Cell Biology*, vol. 77, no. 1, pp. 1–10, 1999.
- [122] A. Ribas, “Anti-CTLA4 Antibody Clinical Trials in Melanoma,” *Update Cancer Ther*, vol. 2, no. 3, pp. 133–139, Sep. 2007.

- [123] O Gerbouin and J Grellet, "Nouveautés thérapeutiques en 2010-2011 (hors ATU) Yervoy, Ipilimumab," *Actualités pharmaceutiques hospitalières*, vol. 8, no. 29, pp. 24–25, février 2012.
- [124] E. Espinosa and P. Chillet, "Chapitre 10□: Le lymphocyte Th au centre de la réponse immunitaire," in *Immunologie*, Ellipses Marketing, 2010, pp. 245–287.
- [125] J. D. Wolchok, B. Neys, G. Linette, S. Negrier, J. Lutzky, L. Thomas, W. Waterfield, D. Schadendorf, M. Smylie, T. Guthrie Jr, J.-J. Grob, J. Chesney, K. Chin, K. Chen, A. Hoos, S. J. O'Day, and C. Lebbé, "Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study," *Lancet Oncol.*, vol. 11, no. 2, pp. 155–164, Feb. 2010.
- [126] E. M. Hersh, S. J. O'Day, J. Powderly, K. D. Khan, A. C. Pavlick, L. D. Cranmer, W. E. Samlowski, G. M. Nichol, M. J. Yellin, and J. S. Weber, "A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma," *Invest New Drugs*, vol. 29, no. 3, pp. 489–498, Jun. 2011.
- [127] "Ipilimumab plus Dacarbazine in Melanoma," *New England Journal of Medicine*, vol. 365, no. 13, pp. 1256–1258, 2011.
- [128] J.-F. Morère, F. Mornex, and D. Soulières, *Thérapeutique du cancer*. Springer, 2011.
- [129] F. S. Hodi, S. J. O'Day, D. F. McDermott, R. W. Weber, J. A. Sosman, J. B. Haanen, R. Gonzalez, C. Robert, D. Schadendorf, J. C. Hassel, W. Akerley, A. J. M. van den Eertwegh, J. Lutzky, P. Lorigan, J. M. Vaubel, G. P. Linette, D. Hogg, C. H. Ottensmeier, C. Lebbé, C. Peschel, I. Quirt, J. I. Clark, J. D. Wolchok, J. S. Weber, J. Tian, M. J. Yellin, G. M. Nichol, A. Hoos, and W. J. Urba, "Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma," *New England Journal of Medicine*, vol. 363, no. 8, pp. 711–723, 2010.
- [130] Vidal 2012, "Monographie YERVOY® ipilimumab." 24-Aug-2012.
- [131] V. Sibaud, J.-P. Delord, C. Chevreau, D. Gangloff, and I. Garrido-Stowhas, "Toxicité dermatologique des nouvelles thérapies ciblées anticancéreuses utilisées en oncodermatologie," *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*, vol. 57, no. 2, pp. 106–113, Apr. 2012.
- [132] "Résumé des caractéristiques du produit YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion." .
- [133] A. M. M. Eggermont, "Advances in systemic treatment of melanoma," *Annals of Oncology*, vol. 21, no. Supplement 7, pp. vii339–vii344, Oct. 2010.
- [134] A. M. M. Eggermont and C. Robert, "New drugs in melanoma: it's a whole new world," *Eur. J. Cancer*, vol. 47, no. 14, pp. 2150–2157, Sep. 2011.

- [135] C Robert, “New immunomodulation strategies in melanoma□: anti-CTLA-4 and anti-PD1 therapies,” in *Eurocancer 2012*, John Libbey Eurotext, 2012, pp. 43–44.
- [136] L. Finn, S. Markovic, and R. Joseph, “Therapy for metastatic melanoma: the past, present, and future,” *BMC Medicine*, vol. 10, no. 1, p. 23, Mar. 2012.
- [137] S Mourah, “Angiogenèse et nouvelles cibles dans le mélanome,” in *Eurocancer 2012*, John Libbey Eurotext., Paris: , 2012, p. 35.
- [138] D. J. Schwartzenruber, D. H. Lawson, J. M. Richards, R. M. Conry, D. M. Miller, J. Treisman, F. Gailani, L. Riley, K. Conlon, B. Pockaj, K. L. Kendra, R. L. White, R. Gonzalez, T. M. Kuzel, B. Curti, P. D. Leming, E. D. Whitman, J. Balkissoon, D. S. Reintgen, H. Kaufman, F. M. Marincola, M. J. Merino, S. A. Rosenberg, P. Choyke, D. Vena, and P. Hwu, “gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 364, no. 22, pp. 2119–2127, Jun. 2011.
- [139] V. Russo, L. Pilla, F. Lunghi, R. Crocchiolo, R. Greco, F. Ciceri, D. Maggioni, R. Fontana, S. Mukenge, L. Rivoltini, G. Rigamonti, S. R. Mercuri, R. Nicoletti, A. D. Maschio, L. Gianolli, F. Fazio, A. Marchianò, A. D. Florio, M. Maio, M. Salomoni, C. Gallo-Stampino, M. D. Fiacco, A. Lambiase, P. G. Coulie, R. Patuzzo, G. Parmiani, C. Traversari, C. Bordignon, M. Santinami, and M. Bregni, “Clinical and immunologic responses in melanoma patients vaccinated with MAGE-A3-genetically modified lymphocytes,” *International Journal of Cancer*, p. n/a–n/a, 2012.
- [140] J. A. Chacon, P. Hwu, and L. G. Radvanyi, “Adoptive Cell Therapy for the Treatment of Metastatic Melanoma,” in *Targeted Therapeutics in Melanoma*, T. F. Gajewski and F. S. Hodi, Eds. New York, NY: Springer New York, 2012, pp. 233–272.
- [141] A. H. Grossmann, K. F. Grossmann, and M. L. Wallander, “Molecular testing in malignant melanoma,” *Diagnostic Cytopathology*, vol. 40, no. 6, pp. 503–510, 2012.
- [142] E. Vakiani and D. B. Solit, “KRAS and BRAF: drug targets and predictive biomarkers,” *The Journal of Pathology*, vol. 223, no. 2, pp. 220–230, 2011.
- [143] K. T. Flaherty and G. McArthur, “BRAF, a target in melanoma,” *Cancer*, vol. 116, no. 21, pp. 4902–4913, 2010.
- [144] K. T. Flaherty, I. Puzanov, K. B. Kim, A. Ribas, G. A. McArthur, J. A. Sosman, P. J. O’Dwyer, R. J. Lee, J. F. Grippo, K. Nolop, and P. B. Chapman, “Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma,” *New England Journal of Medicine*, vol. 363, no. 9, pp. 809–819, 2010.
- [145] J. A. Sosman, K. B. Kim, L. Schuchter, R. Gonzalez, A. C. Pavlick, J. S. Weber, G. A. McArthur, T. E. Hutson, S. J. Moschos, K. T. Flaherty, P. Hersey, R. Kefford, D. Lawrence, I. Puzanov, K. D. Lewis, R. K. Amaravadi, B.

Chmielowski, H. J. Lawrence, Y. Shyr, F. Ye, J. Li, K. B. Nolop, R. J. Lee, A. K. Joe, and A. Ribas, "Survival in BRAF V600–Mutant Advanced Melanoma Treated with Vemurafenib," *New England Journal of Medicine*, vol. 366, no. 8, pp. 707–714, 2012.

- [146] P. B. Chapman, A. Hauschild, C. Robert, J. B. Haanen, P. Ascierto, J. Larkin, R. Dummer, C. Garbe, A. Testori, M. Maio, D. Hogg, P. Lorigan, C. Lebbe, T. Jouary, D. Schadendorf, A. Ribas, S. J. O'Day, J. A. Sosman, J. M. Kirkwood, A. M. M. Eggermont, B. Dreno, K. Nolop, J. Li, B. Nelson, J. Hou, R. J. Lee, K. T. Flaherty, and G. A. McArthur, "Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation," *New England Journal of Medicine*, vol. 364, no. 26, pp. 2507–2516, 2011.
- [147] I. V. Fedorenko, K. H. T. Paraiso, and K. S. M. Smalley, "Acquired and intrinsic BRAF inhibitor resistance in BRAF V600E mutant melanoma," *Biochem. Pharmacol.*, vol. 82, no. 3, pp. 201–209, Aug. 2011.
- [148] Inca, "Charte des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers Mesure 21 du plan cancer, soins et vie des malades." Mar-2011.
- [149] "Plan cancer 2009-2013." Inca.
- [150] Vidal 2012, "Monographie ZELBORAF® vémurafénib." 23-Apr-2012.
- [151] "Résumé des caractéristiques du produit□: Vémurafenib." Afssaps- Roche, avril-2011.
- [152] S. Bagrodia, T. Smeal, and R. T. Abraham, "Mechanisms of intrinsic and acquired resistance to kinase-targeted therapies," *Pigment Cell & Melanoma Research*, vol. 25, no. 6, pp. 819–831, 2012.
- [153] H.-T. Arkenau, R. Kefford, and G. V. Long, "Targeting BRAF for patients with melanoma," *British Journal of Cancer*, vol. 104, no. 3, pp. 392–398, 2011.
- [154] University of Birmingham, NHS National Institute for Health Reseach, and The National Horizon Scanning Centre Research Programme, "GSK2118436 for malignant melanoma – first line." août-2011.
- [155] A. C. Carvajal RD, "KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma," *JAMA*, vol. 305, no. 22, pp. 2327–2334, Jun. 2011.
- [156] S Ugurel, R Hildenbrand, and and all, "Lack of clinical efficacy of imatinib in metastatic melanoma," vol. 92, pp. 1398–1405, février 2005.
- [157] K Wyman, MB Atkins, and and all, "Multicenter Phase II Trial of High-Dose Imatinib Mesylate in Metastatic Melanoma, significant toxicity with no clinical efficacy," *American society cancer*, vol. 106, no. 9, mai 2006.
- [158] JMG Larkin, S Turajilic, and and all, "A phase II trial of nilotinib in treatment of patients with KIT mutated advanced acral and mucosal melanoma (NICAM)." ASCO, 2011.

- [159] M. Vaubourdolle, *Biochimie, Hématologie*. Wolters Kluwer France, 2007.
- [160] D. Tagu, *Principes des techniques de biologie moléculaire*. Editions Quae, 1999.
- [161] S. Primrose, R. Twyman, and B. Old, *Principes de génie génétique*. De Boeck Supérieur, 2004.
- [162] Roche, “cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test destiné au diagnostic in vitro Doc Rev 1.0.” .
- [163] “TheraScreen®: K-RAS Mutation Kit Pour la détection de 7 mutations du gène K-RAS Pour une utilisation avec le système de PCR en temps réel Roche LightCycler® 480 (Instrument II) (Référence du catalogue: 05015278001) et avec le système de PCR en temps réel Applied BioSystems 7500 (Numéro d'article: 4351105),” mai 2009.
- [164] F. Bibeau, H. Frugier, A. Denouel, J.-C. Sabourin, and F. Boissiere-Michot, “Aspect technique de la détermination du statut KRAS dans le cancer colorectal et mise en place en France. Point de vue de l'anatomopathologiste,” *Bulletin du Cancer*, vol. 96, no. 4, pp. 15–22, Dec. 2009.
- [165] “Détermination du statut BRAF dans le traitement du mélanome,” Collection rapports et synthèses, Aug. 2012.
- [166] H. Davies, G. R. Bignell, C. Cox, P. Stephens, S. Edkins, S. Clegg, J. Teague, H. Woffendin, M. J. Garnett, W. Bottomley, N. Davis, E. Dicks, R. Ewing, Y. Floyd, K. Gray, S. Hall, R. Hawes, J. Hughes, V. Kosmidou, A. Menzies, C. Mould, A. Parker, C. Stevens, S. Watt, S. Hooper, R. Wilson, H. Jayatilake, B. A. Gusterson, C. Cooper, J. Shipley, D. Hargrave, K. Pritchard-Jones, N. Maitland, G. Chenevix-Trench, G. J. Riggins, D. D. Bigner, G. Palmieri, A. Cossu, A. Flanagan, A. Nicholson, J. W. C. Ho, S. Y. Leung, S. T. Yuen, B. L. Weber, H. F. Seigler, T. L. Darrow, H. Paterson, R. Marais, C. J. Marshall, R. Wooster, M. R. Stratton, and P. A. Futreal, “Mutations of the BRAF gene in human cancer,” *Nature*, vol. 417, no. 6892, pp. 949–954, Jun. 2002.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 11 décembre 2012

<p>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : CLARISSE MARMEUSE</p> <p><u>Sujet :</u> Intérêt des thérapies ciblées dans la prise en charge du mélanome métastatique</p> <p><u>Jury :</u></p> <p>Président : JEAN LOUIS MERLIN, Professeur universitaire à la faculté de pharmacie de Nancy, Praticien hospitalier au CAV au sein de l'unité biologie des tumeurs.</p> <p>Directeur : BENOIT HOMBOURGER, Pharmacien au CAV. LIONNEL GEOFFROIS, Oncologue médical au CAV.</p> <p>Juges : BEATRICE DEMORE Maître de conférences à la faculté de pharmacie de Nancy, Praticien hospitalier au CHU de Brabois.</p> <p>FLORENCE GRANEL-BROCARD, Dermatologue au CHU de Brabois.</p> <p>DELPHINE CHAPELLE, Pharmacien officinal à la pharmacie hantelle, Vandoeuvre-les-Nancy</p>	<p>Vu, Nancy, le 12 novembre 2012</p> <p>Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> 
<p>Vu et approuvé, Nancy, le 13 novembre 2012</p> <p>Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p> Francine PAULUS Francine KEDZIEREWICZ Vice-doyen</p>	<p>Vu, Nancy, le 23.11.2012</p> <p>Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p> Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 5092</p>

N° d'identification :

TITRE

Intérêt des thérapies ciblées dans la prise en charge du mélanome métastatique

Thèse soutenue le 11/12/12

Par MARMEUSE CLARISSE

RESUME :

Le mélanome métastatique est le cancer cutané le plus agressif. 9^{ème} cancer en termes d'incidence et le 16^{ème} cancer en termes de mortalité, en France, en 2011, c'est un réel problème de santé publique, d'autant plus que son incidence n'a cessé d'augmenter depuis une vingtaine d'années. Le pronostic du mélanome métastatique est très péjoratif, en effet, il n'est que de 6 à 8 mois. Toutes les tentatives thérapeutiques testées jusque-là se sont avérées décevantes. Les chimiothérapies classiques n'ont montré que peu d'effet car les cellules tumorales du mélanome sont chimiorésistantes, leurs taux de réponse atteignent péniblement les 25%. Les traitements par immunothérapie classique ne sont pas utilisés de manière courante en Europe car ils sont responsables d'une forte toxicité pour un taux de réponse ne dépassant pas les 15%. Les essais de combinaison de molécules de chimiothérapie et d'immunothérapies ensemble n'ont pas montré plus de résultats.

Les thérapies ciblées sont issues de compréhension des voies de signalisation des molécules impliquées dans la transformation tumorale des cellules. Elles constituent un nouvel espoir de traitement du mélanome métastatique car elles visent l'anomalie à l'origine du cancer et non plus sa conséquence. Deux molécules bénéficient déjà d'AMM dans le traitement du mélanome métastatique en France. L'ipilimumab, un anticorps monoclonal ciblant CTLA-4, et le vémurafenib, un inhibiteur de tyrosine kinase, qui a montré de bons résultats chez les patients atteints de la mutation ^{V600E}BRaf. Ces deux molécules ouvrent la voie à d'autres.

MOTS CLES :

MELANOME MALIN METASTATIQUE CANCER CUTANE TRAITEMENT THERAPIES CIBLEES ANTICORPS MONOCLONAL INHIBITEUR DE TYROSINE KINASE

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
BENOIT HOMBOURGER	SERVICE DE PHARMACIE ET DE STERILISATION DU CENTRE ALEXIS VAUTRIN	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
LIONNEL GEOFFROIS	SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE DU CENTRE ALEXIS VAUTRIN	Thème <input checked="" type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
③ – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle