

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
William VETILLARD

Présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2021

Le point sur le mélanome en 2021- Intérêt du dispositif Pharmabest®

Président : Mme Céline COUTEAU, MCU-HDR de Cosmétologie
Membres du jury : Mme Laurence COIFFARD, PU de Cosmétologie
M. Nicolas IMBERT, Docteur en pharmacie

REMERCIEMENTS

A Madame Céline Couteau,

Je tiens à vous remercier sincèrement de me faire l'honneur de présider cette thèse.

A Madame Laurence Coiffard,

Je vous remercie chaleureusement pour votre accompagnement et surtout pour votre réactivité durant la rédaction de cette thèse.

A Monsieur Nicolas Imbert,

J'ai énormément apprécié mon stage de 6^{ème} année de pharmacie que j'ai pu effectuer dans votre officine située au bourg d'Orvault au premier semestre de l'année 2019. J'ai conscience d'avoir eu la chance d'avoir été intégré dans une équipe officinale à l'écoute, bienveillante à l'égard de ses patients, de ses étudiants et énormément impliquée dans une démarche qualité, certes, chronophage mais indispensable. Merci infiniment pour votre enseignement, votre disponibilité et votre gentillesse.

Je tiens également bien sûr à remercier Monsieur Frédéric Boyer, Laurence, Laure, Aurore et Claire.

A ma grand-mère et à Maurice,

A vous qui n'avez jamais cessé de m'encourager et de me soutenir, quel que soit les épreuves difficiles que j'ai pu traverser, votre amour et votre confiance en moi m'ont porté jusqu'à ma réussite. Je t'aime plus que tout ma mamie chérie et je t'aime aussi Maurice. Je tiens également à déclarer que, plus jamais, vous ne payerai un seul resto en ma compagnie !

A mon père,

Merci papa d'avoir toujours été près de moi pendant mes études, tu as été évidemment d'un grand soutien gastronomique, ce qui m'a permis d'accumuler assez d'énergie pour tenir sur la distance ! Tu as largement contribué à ma réussite et je tiens également à te dire merci pour ton soutien psychologique. J'espère que tu es fier de moi et de mon parcours.

A mon frère jumeau,

Je suis fier de toi et heureux que tu aies trouvé une nouvelle voie dans la marine marchande. Je suis certain que tu t'épanouiras davantage dans cette branche professionnelle qui te correspond tellement bien ! A l'abordage moussaillon ! Rappelle-toi toutes les fois où tu me disais : « c'est bon, arrête de réviser ! ». Le moment est maintenant révolu ! Merci pour ton soutien de tous les jours.

A mes très chers beaux-parents,

Je voudrais, vous aussi, vous remercier pour le soutien que vous m'avez apporté. Vous êtes arrivé dans ma vie au moment où je redoublais ma 4^{ème} année. A partir de ce moment-là, je n'ai plus jamais redoublé ! Coïncidence ? Je ne pense pas ! Grâce à vous, j'ai toujours su reprendre confiance en moi et vous avez trouvé les mots justes pour me remonter le moral. Je ne vous remercierai jamais assez d'avoir été là à ces moments précis de ma vie.

A Delphine,

Ces remerciements ne pouvaient s'achever sans une pensée particulière pour toi qui partage ma vie depuis notre merveilleuse rencontre depuis ce fameux soir. Comme tu le sais déjà, tu es en grande partie responsable de ma réussite et de mon bonheur. Tu es la plus belle personne que je n'ai jamais rencontré et je suis à la fois fier, chanceux et reconnaissant de vivre avec toi.

TABLE des MATIERES

Remerciements	1
Liste des abréviations.....	6
Liste des figures.....	9
Liste des images	9
Liste des tableaux.....	10
Introduction.....	11
I. La peau humaine.....	12
A. Les fonctions de la peau	12
B. La structure et l'organisation de la peau.....	12
1. L'hypoderme.....	1
2. Le derme	1
3. L'épiderme.....	2
II. Le mélanome cutané.....	9
A. Généralités	9
B. Epidémiologie descriptive en France	11
1. Prévalence et incidence	11
2. Mortalité et Survie	11
C. Les principaux facteurs de risque du mélanome cutané	12
1. Les facteurs de risque externes	13
2. Les facteurs de risque internes	17
D. Mécanisme de la photo-carcinogénèse	21
E. Diagnostic du mélanome cutané	24
1. Le diagnostic clinique.....	25
2. Le diagnostic histologique.....	26
3. Diagnostic différentiel du mélanome cutané	27
F. Principaux facteurs pronostics liés à la tumeur.....	37
1. L'épaisseur maximale de la tumeur primaire	37
2. L'ulcération	38
3. Le taux mitotique	38

4. Le nombre de ganglions lymphatiques touchés et le type de métastase.	38
5. Le modèle de croissance	39
6. Taux de LDH	39
7. Autres facteurs pronostics	39
G. Les différentes classifications du mélanome cutané	39
1. Classification moléculaire du mélanome cutané	40
2. Classification histopathologique du mélanome	43
H. Classification anatomo-clinique du mélanome cutané.....	44
1. Le mélanome superficiel extensif	45
2. Le mélanome nodulaire	46
3. Le mélanome acrolentigineux.....	46
4. Le mélanome de Dubreuilh.....	47
5. Autres catégories mineures de mélanome	48
E. Description du mélanome cutané par stades.....	48
III. Traitements	54
A. Formes précoces et locorégionales.....	55
1. La chirurgie d'exérèse	55
2. L'interféron alpha-2a	58
3. La radiothérapie externe	59
B. Formes avancées et métastatiques hors métastases cérébrales	59
1. Absence de mutation BRAF V600	59
2. Présence de mutation BRAF V600	64
C. Traitement adjuvant au stade avancé	66
D. Traitement néoadjuvant	67
E. Formes avancées et métastatiques avec métastases cérébrales	68
F. Perspectives de recherche et de développement.....	68
IV. Prévention primaire du mélanome par le pharmacien	72
A. Les conseils généraux de la protection solaire.	72
B. Les enfants et le soleil	73
C. Les produits de protection solaire.....	74
D. Les produits de protection solaire et le mélanome.....	76

E. Les UV artificiels et le mélanome.	77
F. Les auto-bronzants et le mélanome.	77
D. Les vêtements anti-UV	78
V. Dépistage du mélanome	80
A. Généralités sur le dépistage	80
B. Les acteurs du dépistage du mélanome	83
1. Le patient et l'auto-examen de sa peau	83
2. Le dermatologue et le signe du « vilain petit canard »	84
3. Le médecin généraliste	86
4. Les autres professionnels de santé	86
5. Le pharmacien et les campagnes de dépistage.	87
VI. Le dispositif de dépistage du mélanome par Pharmabest®	90
A. Définition de la télémédecine et focus sur la télédermatologie	90
B. Mise en place du dispositif	92
C. Principe du dispositif	94
D. Avantages du dispositif	95
E. Inconvénients du dispositif	95
F. Discussion autour du dispositif	97
Conclusion	102
Bibliographie	104

LISTE DES ABREVIATIONS

- . ADECA : Association pour le Dépistage des Cancers
- . Anaes : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
- . BPC : Biphényles PolyChlorés
- . CA : Chiffres d'Affaires
- . CALMs : Café Au Lait Macules
- . Cespharm : Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française
- . CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer
- . CC : Carcinome Cutané
- . CBC : Carcinome Basocellulaire Cutané
- . CEC : Carcinome Epidermoïde Cutané
- . CCN : Cellules de la Crête Neurale
- . CGC : Curage Ganglionnaire Complet
- . CBN : Carcinome Basocellulaire Nodulaire
- . CPDs : Cyclobutane Pyrimidine Dimers
- . COVID-19 : Coronavirus Disease 2019
- . CSEh : Cellules Souches Embryonnaires humaines
- . CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène
- . CRCDC : Centre Régionaux de Coordination des Dépistages Cancers
- . CTLA-4 : Cytotoxic T Lymphocyte- Associated Antigen 4
- . DCI : Dénomination Commune Internationale
- . DHA : DiHydroxyAcétone
- . HAS : Haute Autorité de Santé
- . HPST : Hôpital, Patients, Santé, Territoires.
- . I.D.B : Indice de Breslow

- . IST : Infections Sexuellement Transmissibles
- . JDE : Jonction dermo-épidermique
- . JO : Journal Officiel
- . MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinases
- . MEC : Matrice Extra Cellulaire
- . MCR1 : gène codant pour le récepteur de la mélanocortine 1
- . MSE : Mélanome Superficiel Extensif
- . NF1 : Neuro Fibromatome 1
- . NRAS : Neuroblastoma RAS Viral Oncogene Homolog
- . PD1 : Programmed cell Death 1
- . PDL-1 : Programmed cell Death Ligand- 1
- . PPD : Persistent Pigment Darkening
- . P.P.S : Produits de Protection Solaire
- . ROS : Reactive Oxygen Species
- . SARS-CoV-2 :
- . SNDV : Syndicat National des Dermatologues-Vénérologues
- . Syndrome FAMMM : Familial atypical multiple mole melanoma syndrome
- . SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente
- . SAMScore : Self Assesment Melanoma risk Score
- . SEER : Surveillance, Epidemiology End Results program
- . SNC : Système Nerveux Central
- . SNDV : Syndicat National des Dermatologues-Vénérologues
- . P.P.S : Produits de Protection Solaire
- . T.N.M : Tumor Nodes Metastasis

. VPN : Valeur Prédicative Négative

. VPP : Valeur Prédicative Positive

LISTE DES FIGURES

Figure 1- Les quatre populations cellulaires de l'épiderme et les différentes couches cutanées (3)	1
Figure 2- Schéma d'une unité épidermique de mélanisation (Mélissopoulos 1998)	5
Figure 3- Voie de synthèse des mélanines (12).....	8
Figure 4 - Les rayonnements ultraviolets dans le spectre électromagnétique (source : e-cancer.fr)	13
Figure 5- Les différents critères ABCDE du mélanome cutané (réseau mélanome canada) ...	25
Figure 6 - Mesure de l'épaisseur de la tumeur primaire d'un mélanome cutané au micromètre oculaire.....	37
Figure 7 - Voies RAS/RAF/MEK/MAPK et PI3K/AKT	41
Figure 8 - Blocage de CTLA-4 par l'ipilimumab dans les ganglions lymphatiques (site EDIMARK SANTE).....	62
Figure 9 - Mécanisme d'action des anti-PD-1 (source EDIMARK SANTE).	63
Figure 10 - Logigramme du dispositif Pharmabest® en officine	94

LISTE DES IMAGES

Image 1 - Naevus jonctionnel (source : msdmanuals.com)	28
Image 2 - Naevus composite (source: msdmanuals.com)	29
Image 3 - Naevus intradermique de couleur chair sur le cuir chevelu (source : msdmanuals.com).....	30
Image 4 - Halo naevus (source: msdmanuals.com)	31
Image 5 - Naevus bleu (source: msdmanuals.com)	31
Image 6 - Naevus dysplasique caractéristique avec bords irréguliers (source : msdmanuals.com).....	32
Image 7 - Lentigo actinique du dos de la main (64).....	33
Image 8 - Carcinome basocellulaire tatoué (Dr Bruno SALLOSAS-Dermatologue, médecin des hôpitaux-CHRU Brest)	34
Image 9 - Dermatofibrome pigmenté (source : globaldermatology.com)	35
Image 10 - Mélasma sur la joue (69).....	36

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Les différents phototypes cutanés.	18
Tableau 2: Classification histopathologique du mélanome cutané(74)	44
Tableau 3- Classification TNM du mélanome de l'AJCC 8 ^e édition (78)	49
Tableau 4- Classification T du mélanome selon l'AJCC 8 ^e édition (78).....	50
Tableau 5: Marges d'exérèses recommandées en fonction de la profondeur de la tumeur primitive (80)	56
Tableau 6: Conseils de base à la protection solaire pouvant être donné par le pharmacien. 73	
Tableau 7: Principales différence entre un dépistage et un diagnostic.....	81
Tableau 8: Différences entre le dépistage individuel et organisé	82
Tableau 9: Principale différence entre les cabines de téléconsultation et le dispositif pharmabest pour le patient en officine.	100

INTRODUCTION

Depuis que l'Homme a pris conscience de sa propre image, une peau en « bonne santé » mène à l'acceptation de l'individu dans nos sociétés occidentales. A ce titre, elle joue un rôle socio-économique considérable et elle peut être la cible de maladies associées à la contagion et à la pauvreté menant à l'exclusion de l'individu. De nos jours, la peau reflète, en quelques sortes, l'image que nous voulons bien donner au monde et l'image que l'on a de soi-même avec des répercussions sociales et psychologique non négligeables lorsque celles-ci, se voient ébranlées par des réflexions peu scrupuleuses portant atteinte à l'image de soi.

Le mélanome cutané est le plus grave des cancers de la peau. C'est aussi l'un des cancers les mieux soigné à ce jour grâce aux progrès de la médecine et qui offrent, dans la grande majorité des cas, une guérison sans séquelles par chirurgie et une amélioration considérable du pronostic des patients au stade métastatique par de nouveaux traitements innovants apparus à partir du début du XXI^e siècles.

Le cancer de la peau est un problème de santé publique majeur en France et dans le monde à cause du nombre croissant de nouveaux cas diagnostiqués chaque année malgré de nombreuses campagnes de sensibilisation et d'information sur les dangers de l'exposition solaire sur notre peau. Pourtant, le facteur de risque principal qu'est le rayonnement UV solaire, est bien connu par la population générale.

Le dépistage précoce des sujets à risque est absolument indispensable car détecté tôt, le mélanome cutané se guérit très bien dans la très grande majorité des cas. Nous présenterons, dans un premier temps, ce qu'est le mélanome cutané, les différents traitements utilisés pour sa prise en charge et le rôle que joue le pharmacien d'officine dans la prévention primaire du mélanome. Dans un deuxième temps, après avoir rappelé le rôle indispensable du binôme médecin généraliste-dermatologue et la place de l'auto-dépistage dans la détection précoce du mélanome, nous verrons que le pharmacien d'officine a lui aussi pu participer au dépistage précoce via un dispositif de télésurveillance en relation avec les dermatologues. Nous discuterons alors de l'intérêt de ce nouveau service dans le parcours de soin du patient et les solutions à mettre en place pour améliorer ce dispositif.

I. LA PEAU HUMAINE

A. LES FONCTIONS DE LA PEAU

La peau est un organe à part entière du corps humain et se différencie par sa complexité à la fois sur le plan morphologique et biochimique.

Au-delà d'une simple fonction de protection entre l'organisme et son milieu environnant contre les agressions (chimiques, les infections, les traumatismes, les radiations), la peau est impliquée dans la régulation des changements de température corporelle, dans la perception sensorielle et du toucher, fonctionne comme un système immunitaire et est un producteur de vitamine D et d'acide folique ou vitamine B9. Enfin, elle participe aux échanges avec le milieu extérieur et forme une barrière étanche contre la sortie des fluides indispensable au corps notamment l'eau.

Avec une surface d'environ 2m² et pesant en moyenne quatre kilogrammes chez l'adulte, la peau et ses annexes forment l'organe le plus important du corps humain. Son épaisseur varie en fonction de sa localisation, de 1 mm (peau palpébrale) à quatre millimètres (peau des paumes et plantes).(1)

Par convention, on qualifie une peau « épaisse » ou de « fine » en fonction de l'épaisseur de l'épiderme qui peut varier selon sa localisation. L'épaisseur de l'hypoderme et du derme est aussi variable indépendamment de celle de l'épiderme.

B. LA STRUCTURE ET L'ORGANISATION DE LA PEAU

La peau est une structure hétérogène complexe dans laquelle on retrouve des cellules épithéliales et immunitaires mais aussi des cellules vasculaires, nerveuses, musculaires et des cellules du tissu conjonctif. Elle est constituée de deux tissus principaux : un tissu épithélial externe, que l'on appelle l'épiderme, et un tissu conjonctif épais représenté par le derme et l'hypoderme.

De manière plus conventionnelle, on organise la peau en quatre régions superposées qui sont

de la profondeur vers la superficie : l'hypoderme, le derme, la jonction dermo-épidermique (JDE) ou lame basale et l'épiderme (figure 1) (2)

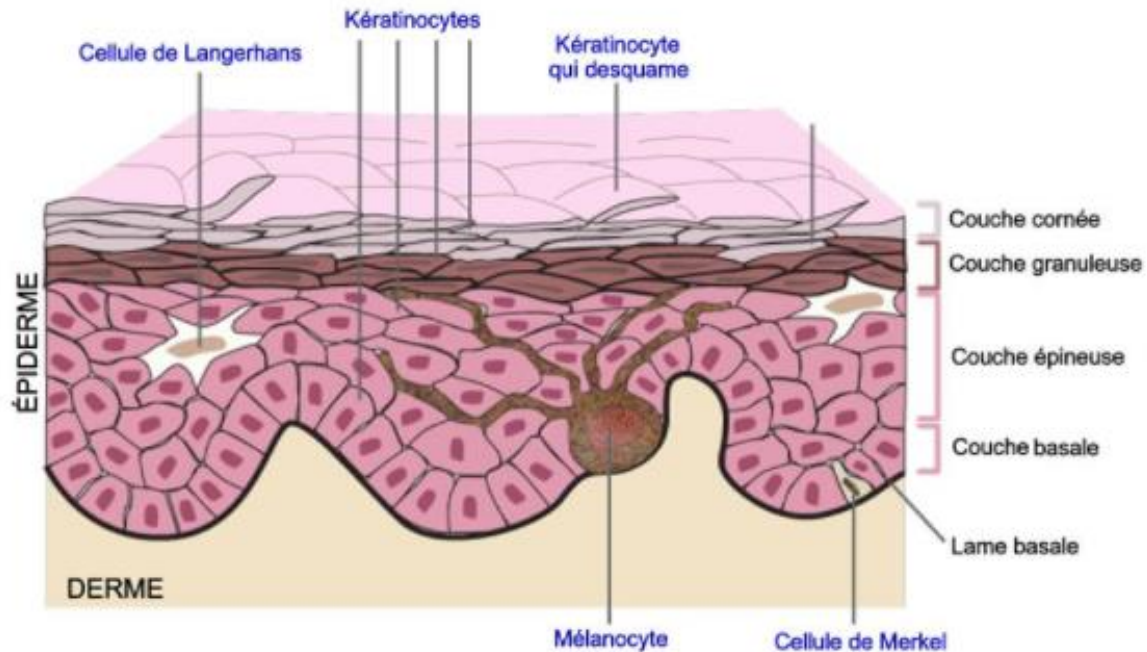


Figure 1- Les quatre populations cellulaires de l'épiderme et les différentes couches cutanées (3)

1. L'HYPODERME

L'hypoderme est la couche profonde de la peau. Elle est constituée d'un tissu conjonctivo-adipeux souple permettant le glissement de la peau en profondeur.

Ce tissu graisseux est composé de lobules graisseux séparés par des cloisons conjonctives permettant le passage des fibres nerveuses et des vaisseaux sanguins.

Les lobules contiennent des cellules spécialisées, dérivées des fibroblastes que l'on appelle adipocytes. Ils sont impliqués dans la régulation thermique et la protection mécanique (4).

2. LE DERME

Le derme, dérivé du mésoderme, est un tissu conjonctif dense fibro-élastique reposant sur l'hypoderme. Il est constitué majoritairement de fibroblastes d'origine mésenchymateuse qui

participent à la synthèse d'une matrice constituée de collagène et d'élastine conférant élasticité et souplesse à la peau. Il constitue un support pour les différentes annexes cutanées dérivées de l'épiderme : glandes sudoripares et sébacées, les follicules pileux et les corpuscules sensoriels (Meissner, Pacini, Merkel, Ruffini) impliquées dans le tact fin et grossier et dans la sensibilité thermique et douloureuse.

Le derme contient de nombreux vaisseaux lymphatiques et sanguins favorisant de nombreux échanges nutritifs avec l'épiderme. Il contient des cellules immunitaires de type macrophages et des cellules dendritiques jouant un rôle dans la défense immunitaire de la peau.

Il intervient dans les mécanismes de régulation de la prolifération, de cicatrisation et de la différenciation des kératinocytes en synthétisant des cytokines et des facteurs de croissance solubles se diffusant dans l'épiderme.

Le derme est séparé de l'épiderme par une structure en feuillet appelée membrane basale, riche en matrice extracellulaire (MEC) et en facteurs de croissance maintenant la cohésion dermo--épidermique. Cette membrane acellulaire forme une matrice d'ancrage pour les cellules de la couche basale de l'épiderme et permet, entre autres la diffusion des nutriments (5).

3. L'EPIDERME

L'épiderme est issu de la couche ectodermique embryonnaire. Il est constitué chez l'Homme, d'un épithélium de revêtement pavimenteux stratifié, squameux et kératinisé dont la stratification est initiée par des signaux transmis par les cellules mésenchymateuses lors de la gastrulation.

Il forme des crêtes se projetant dans le derme (papilles dermiques).

Le revêtement épidermique ne contient aucun vaisseau sanguin ni lymphatique mais renferme un réseau de terminaisons nerveuses libres permettant, de capter et de transmettre les sensations douloureuses et tactiles. Il est constitué d'un épiderme inter-folliculaire et d'annexes cutanées comprenant d'une part les phanères (cheveux, poils et ongles) et d'autres parts les glandes sudoripares et sébacées.

La structure particulière de l'épiderme forme une barrière organisée en 3 systèmes de défense : une barrière physique et chimique, photo-protectrice et immunitaire.

Ces systèmes de défenses sont étroitement liés et sont assurés respectivement par 3 types cellulaires différents : les kératinocytes, les mélanocytes et les cellules de Langerhans.

Les kératinocytes représentent environ 80 % des cellules constitutives du tissu épithélial.

Ces cellules subissent en permanence une différenciation morphologique au fur et à mesure de leur migration de la profondeur vers la périphérie et donnent à l'épiderme ses principales caractéristiques à savoir : une stratification de la peau et des cellules superficielles pavimenteuses et anucléées (5).

Les mélanocytes représentent 5 à 15 % des cellules épidermiques et sont dispersées au sein des kératinocytes. Elles dérivent des cellules de la crête neurale (CCN) et sont responsables de la pigmentation de la peau et de la protection contre les radiations ultra-violettes (UV).

Les cellules de Langerhans sont les cellules sentinelles du système immunitaire local. Elles ont pour origine la moelle hématopoïétique.

Les cellules de Merkel sont des cellules intervenant dans la perception sensorielle.

LES KERATINOCYTES

Les kératinocytes jouent plusieurs fonctions essentielles au sein de la barrière épidermique et assurent l'intégrité et la cohésion de la peau. Ils participent à la cohésion cellulaire de l'épiderme et protègent la peau contre les agressions mécaniques par l'intermédiaire du cytosquelette cellulaire et les systèmes de jonction intercellulaire. En effet, les kératinocytes sont responsables de la synthèse de la kératine, protéine cytoplasmique, hétérodimérique appartenant à la super famille des filaments intermédiaires (IFP).

Les filaments de kératine sont organisés de huit tétramères torsadés enchevêtrés dans le cytoplasme des kératinocytes et leur juxtaposition forme un tonofilament, sorte de cordage

extrêmement résistant. Ce réseau dense relié à ceux des cellules voisines par l'intermédiaire de desmosomes et à la membrane basale par des hémidesmosomes, établis un lien mécanique à travers tout le tissu permettant de supporter et de résister aux agressions mécaniques permanentes qu'ils subissent quand ils sont étirés. Ils permettent aussi d'exercer une fonction de « barrière » vitale entre les milieux intérieur et extérieur en rapport avec la différenciation terminale du kératinocyte en cornéocyte. La différenciation terminale du kératinocyte basale en cornéocyte est médiée par des signaux chimiques complexes aboutissant à la formation de la couche cornée.

La couche cornée, couche hautement protectrice et constamment renouvelée assure le maintien du milieu physiologique interne et protège des agressions environnementales grâce à une structure produite par les cornéocytes et entourant leur membrane cellulaire que l'on appelle l'enveloppe cellulaire.

On distingue en microscopie optique une répartition des kératinocytes en quatre couches superposées de la plus interne à la plus externe (figure : la couche basale (*Stratum germinativum*), la couche épineuse (*Stratum spinosum*), la couche granuleuse (*Stratum granulosum*) et la couche cornée (*Stratum corneum*) (6).

LES MELANOCYTES

Les mélanocytes cutanés constituent la deuxième grande population cellulaire de l'épiderme. Ce sont des cellules dendritiques situées au niveau de la couche basale de l'épiderme, dans le bulbe pileux et la paroi folliculaire. Ils sont également présents dans la rétine, l'oreille interne et dans le SNC.

Les mélanocytes sont issus de la crête neurale et résultent de la migration de leur précurseur (les mélanoblastes) à un stade précoce du développement embryonnaire chez l'Homme jusqu'à leurs territoires distaux. Il se reconnaît facilement en microscopie optique après coloration argentique.

En effet, il se caractérise par un corps cellulaire volumineux avec un noyau rond central, par de nombreux prolongements cytoplasmiques ramifiés (dendrites) et par la présence de nombreux petits grains gris-noirs, les mélanosomes.

La fonction principale des mélanocytes est la synthèse d'un pigment brunâtre responsable de la pigmentation de la peau, la mélanine, et son transport grâce aux mélanosomes.

Le mélanosome est un organe intracytoplasmique de la famille des lysosomes sécrétoires, qui s'accumule à l'extrémité des dendrites mélanocytaires et est le siège de la synthèse de mélanine.

Le pigment est alors distribué aux kératinocytes adjacents formant une unité épidermique de mélanisation (UEM) (figure 2).

Une UEM est une unité cellulaire qui montre la relation étroite entre le mélanocyte et les kératinocytes adjacents. En effet, le mélanocyte, qui synthétise la mélanine dans ses mélanosomes, transfère le pigment dans plusieurs kératinocytes environnants des couches basales et épineuse par l'intermédiaire de ses dendrites « en contact » avec environ 36 kératinocytes. De façon concomitante à la synthèse de mélanine, les mélanosomes sont transportés vers l'extrémité des dendrites mélanocytaires grâce aux filaments d'actine de tubuline du cytosquelette et de protéines motrices. Enfin, après le transfert des mélanosomes aux kératinocytes, ceux-ci sont progressivement éliminés lors de leur ascension à la surface de la peau (7).

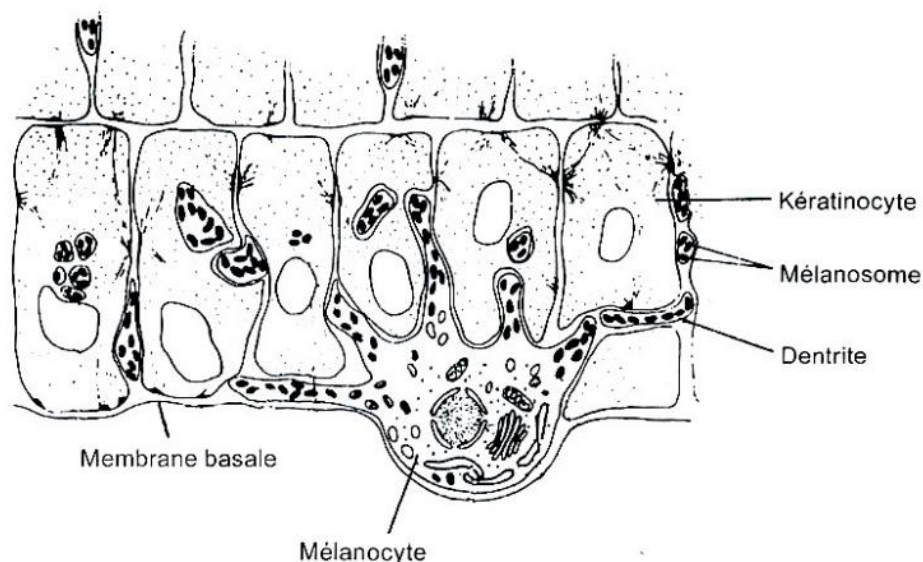


Figure 2- Schéma d'une unité épidermique de mélanisation (Mélissopoulos 1998)

La couleur de notre peau peut varier de manière importante chez l'Homme et est le résultat d'un subtil mélange de pigments donnant une teinte particulière du tissu cutané. La pigmentation mélanique est génétiquement prédéterminée mais peut être modifiée par d'autres facteurs influençant sa régulation (UV, peptides, hormones, médiateurs chimiques).

La pigmentation des yeux, des poils et de la peau résulte essentiellement par des variations quantitatives et qualitatives des pigments mélaniques au sein de ces tissus. Ces variations qualitatives correspondent à l'existence de deux sous-types de mélanine que l'on retrouve en concentration différente au sein du tissu cutané. Il s'agit de l'eumélanine et de la phéomélanine (8).

Les eumélanines sont des pigments noirs et bruns jouant un rôle photo-protecteur pour la peau. En effet, ces pigments sont formés par la polymérisation de plusieurs radicaux phénols oxydés en fonction quinone qui se cyclisent pour absorber totalement la lumière. Elles sont aussi capables d'absorber les radicaux libres générés dans les cellules par les radiations UV protégeant ainsi le matériel génétique des cellules la peau.

Les phéomélanines sont des pigments rougeâtres qui, au contraire, ne protège pas la peau et peuvent même être délétères, en participant au stress oxydatif qui accélère le vieillissement cutané et favorise l'apparition des espèces réactives à l'oxygène (ERO) sous l'action des radiations lumineuses, potentiellement cancérigènes. Elles sont constitués d'azote et de soufre et proviennent de la polymérisation oxydative des cystéinyldopas (9).

Les principales différences entre les phototypes foncés et clairs s'expliquent par le nombre, le type et la distribution des mélanosomes au sein de l'épiderme. En effet, le phototype très foncé se caractérise par la présence de nombreux mélanosomes à eumélanine de grande taille à un stade avancé de maturation (stade IV) diffusant au sein des kératinocytes basaux vers le *Stratum corneum* et persistent. Au contraire, le phototype clair se caractérise par un nombre restreint de mélanosomes, une maturation incomplète et sont rapidement dégradés.

Enfin, le nombre de mélanocyte reste identique quel que soit le phototype cutané (10).

Le bronzage correspond à une pigmentation secondaire ou « adaptative » de la peau prenant une teinte plus foncée que la pigmentation constitutive d'un individu (phototype cutané) en réaction à l'exposition solaire. Le bronzage est un mécanisme naturel de protection et de défense de la peau contre les UVB et l'intensité de cette réponse dépend fortement des capacités génétiques de chaque individu à synthétiser la mélanine.

Il correspond au niveau cellulaire à une activation directe des mélanocytes qui augmentent la synthèse des mélanines et leur transfert aux kératinocytes environnants. Cette réponse s'accompagne également d'un épaissement de la peau impliquant la multiplication des kératinocytes.

La pigmentation mélanique constitue alors une réponse adaptative de l'organisme à des expositions répétées au soleil et est le système photo-protecteur le plus important.

Le bronzage immédiat est médié principalement par les UVA et apparaît pendant l'exposition solaire pour disparaître rapidement. La mélanine déjà formée est photo-oxydée et les mélanocytes ainsi que les mélanosomes ne se multiplient pas. En revanche, le bronzage retardé apparaît à partir du deuxième ou du troisième jour post-exposition et persiste plusieurs semaines (3 à 4 semaines environ) pour protéger l'ADN des cellules vis-à-vis des futures expositions. Il disparaît ensuite progressivement dès lors que cesse l'exposition. Le bronzage retardé implique la synthèse *de novo* de mélanine avec la multiplication des mélanocytes, une augmentation du nombre de mélanosome et de leur transfert aux kératinocytes avoisinants (11).

LA MELANOGENESE

La mélanogénèse est le processus complexe à l'origine de la synthèse de la mélanine dans les mélanosomes. L'eumélanine et la phaeomélanine sont synthétisés par une série de réactions biochimiques médiées par différentes enzymes cellulaires en sein du mélanocyte, qui proviennent d'abord de la transformation enzymatique de la L-tyrosine en L-DOPA (3,4-dihydroxyphénylalanine) puis en dopaquinone sous l'action de la tyrosinase ou tyrosine-hydroxylase (enzyme limitante de la mélanogénèse).

Par la suite, deux voies de synthèse divergent impliquant soit les enzymes *tyrosinase-related protein* (TRP1 et TRP2) dans l'eumélanogénèse, soit l'intégration de dérivés soufrés pour la phaeomélanogénèse (figure 3).

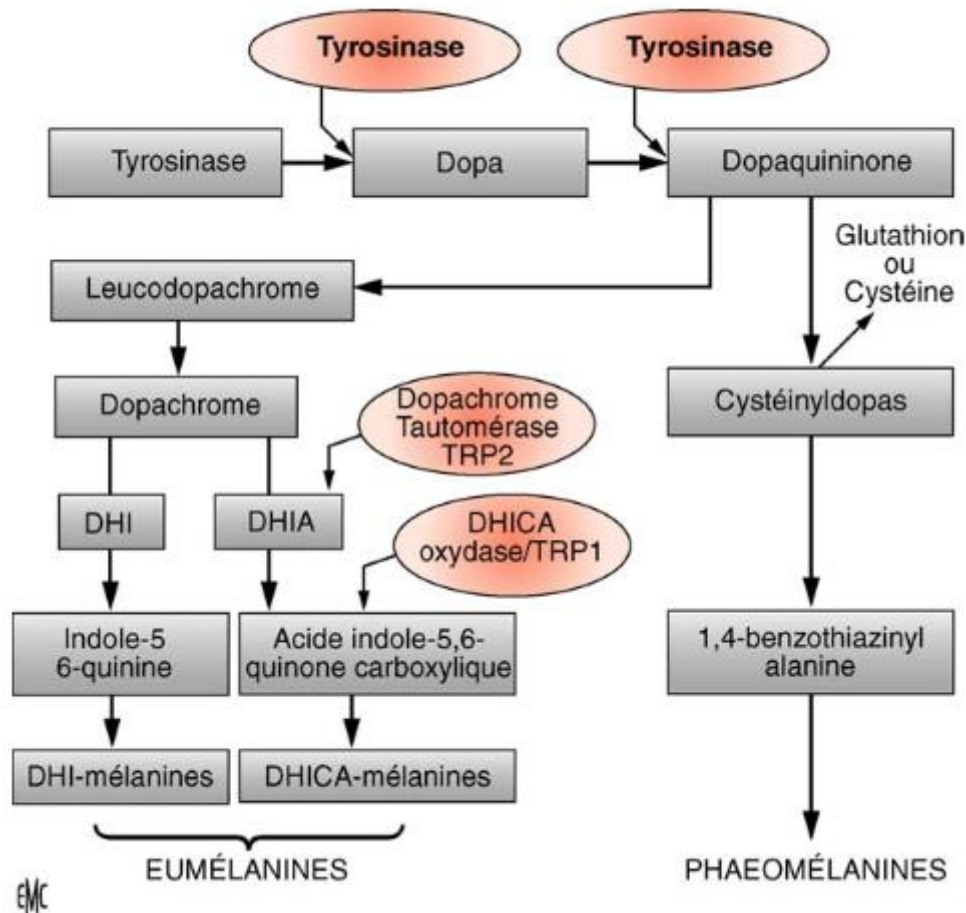


Figure 3- Voie de synthèse des mélanines (12)

La régulation de la mélanogénèse se fait essentiellement par le rayonnement solaire UVA et UVB. La pénétration des UVB dans la couche basale permet une action directe sur les mélanocytes pour stimuler la synthèse de mélanine. De la même manière, l'exposition des kératinocytes aux UVB entraîne la production de nombreux agents qui régulent la différenciation, la croissance et la mélanogénèse (12).

II. LE MELANOME CUTANE

Les cancers de la peau se divisent en deux catégories principales : les mélanomes cutanés et les carcinomes cutanés qui sont les plus fréquents (13).

A. GENERALITES

Le mélanome cutané est le plus grave des cancers de la peau. C'est un problème de santé publique majeur en France mais aussi dans le monde en raison de son incidence qui augmente chaque année.

Il représente 10 % de l'ensemble des cancers de la peau. Ce cancer est responsable d'environ 80 % de la mortalité associée aux cancers de la peau et la mortalité globale représente 20 % de l'ensemble des cancers (14).

Ce cancer est une tumeur solide cancéreuse, résultant de la transformation maligne et de la multiplication anarchique des cellules pigmentaires de l'épiderme en cellules cancéreuses. L'étiologie principale du mélanome (dans 65 % à 80 % des cas) est l'exposition aux rayonnements UV solaire (15). Le rayonnement UV cancérogène est le facteur de risque le plus important et peut entraîner des altérations génétiques (mutation) à l'origine de la transformation maligne des mélanocytes en touchant des gènes impliqués dans les processus de contrôle de la croissance et de la mort cellulaire à savoir les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs ou les gènes de réparation de l'ADN (16).

Les cellules cancéreuses ont la capacité d'évoluer en profondeur si aucun traitement n'est effectué, d'atteindre les vaisseaux lymphatiques et les vaisseaux sanguins, et d'envahir des organes à distance pour créer des métastases.

Le cancer de la peau se révèle très agressif en raison d'un fort potentiel métastatique en mettant ainsi en jeu très rapidement le pronostic des malades. Heureusement, le mélanome est de très bon pronostic s'il est détecté suffisamment précocement d'où l'importance d'un diagnostic et/ou dépistage efficace.

Le mélanome cutané peut se développer sur n'importe quelle partie de la peau et peut naître soit à partir d'un nævi préexistant dans 20 à 30 % des cas soit *de novo*, c'est-à-dire sur peau saine sans nævi dans 70 % à 80 % des cas (17). A l'origine d'un mélanome, est généré un nævi atypique évolutif cancéreux.

Le diagnostic initial est clinique et repose d'abord sur l'aspect clinique de la lésion, évalué par l'abécédaire suivant : (A) : asymétrie ; (B) : bords irréguliers ; (C) : couleurs ; (D) : diamètre ; (E) : évolution. Cet abécédaire est utilisé en routine par les dermatologues français dans le cadre du dépistage précoce du cancer de la peau. Les patients à risque de développer un mélanome cutané peuvent être formés à l'auto-examen de leur peau par un professionnel de santé (médecin généraliste, dermatologue, pharmacien) dans le but de détecter les lésions suspectes le plus tôt possible et d'améliorer leur chance de guérison. Un diagnostic de confirmation est ensuite réalisé après analyse de la biopsie à l'examen anatomopathologique.

L'analyse histopathologique de la lésion permet de confirmer ou d'infirmer le diagnostic par le médecin anatomopathologiste. Il sert également à déterminer l'épaisseur de la tumeur qui est un des éléments pronostiques importants et la conduite à tenir pour la prise en charge du patient.

L'initiation du développement d'un mélanome cutané est associée à des facteurs environnementaux, génétiques et épigénétiques, on dit que c'est une maladie multifactorielle. On notera qu'environ 10 % des mélanomes cutanés sont des formes familiales héréditaires.

Il existe des nouveaux traitements qui ont révolutionné la prise en charge du mélanome surtout à un stade avancé mais la grande majorité des patients meurent toujours à cause des métastases qui peuvent atteindre les organes vitaux notamment le poumon, le foie et le cerveau.

Il existe des mélanomes extra-cutanés, notamment muqueux, choroïdiens oculaire ou le mélanome desmoplastique qui sont plus rares et dont le risque d'apparition n'est pas lié à l'exposition solaire ou en tout cas, dont la cause n'a pas encore été établie. Dans ce travail, nous limiterons notre propos aux mélanomes malins cutanés, que nous dénommerons simplement mélanome.

B. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE EN FRANCE

1. PREVALENCE ET INCIDENCE

On estime que 183 571 personnes sont touchés par le mélanome cutané en 2017(18).

Le nombre de nouveaux cas de mélanome cutané augmente de 3,4 % chez l'homme et 2,4 % chez la femme chaque année sur la période 2010-2018, représentant ainsi la plus grande fréquence d'apparition par cancer depuis les années 1980. En France, cette incidence place le mélanome au 6^e rang des cancers chez la femme et au 8^e rang chez l'homme. Le nombre estimé de nouveaux cas de mélanome en 2018 est de 15 513 avec 7 886 hommes et 7 627 femmes touchés par ce cancer. Il touche toutes les catégories d'âge et l'âge médian au diagnostic est de 66 ans chez l'homme et 60 ans chez la femme (19).

De nombreux facteurs de risque ont été identifiés et on sait aujourd'hui que l'exposition solaire et le type de peau sont des facteurs déterminants dans l'apparition du mélanome. Ainsi, le phototype cutané ainsi que la localisation géographique sont des critères importants dans l'épidémiologie du cancer de la peau.

Par exemple, l'Australie, la Nouvelle-Zélande, les États-Unis et l'Europe du Nord enregistrent les plus forts taux de progression de mélanome touchant majoritairement une population caucasienne de phototype clair. Ces augmentations sont aussi la conséquence d'une évolution des comportements sociétaux face au soleil malgré de nombreuses campagnes de sensibilisation communiquant sur le danger du rayonnements UV sur notre peau avec surtout le risque de développer le cancer de la peau le plus grave qu'est le mélanome cutané.

2. MORTALITE ET SURVIE

Le nombre de décès estimé en 2018 est de 1 980 décès, le mélanome représente alors environ 1,15 % des décès par cancer et est responsable de 80 % des décès attribués au cancer de la peau.

Selon les projections de mortalité de 2018, le mélanome provoque plus de mort que le cancer du col de l'utérus, du larynx, de la thyroïde et des testicules (19).

La survie nette standardisée à 5 ans du mélanome sur la période de 2010 à 2015 est de 91 % chez les hommes et 94 % chez les femmes d'après le registre des cancers du réseau FRANCIM. C'est 11 points de pourcentage de plus de gagné en matière de survie par rapport à la période entre 1990 et 2010, grâce notamment à l'amélioration des stratégies de dépistage, aux campagnes de prévention mises en place chaque année et aux nouveaux traitements apparus en 2011. De ce fait, le mélanome fait partie des cancers avec le meilleur taux de survie à 5 ans après le cancer de la prostate mais avant le cancer du sein (18). Le taux de survie relative à 5 ans varie en fonction du stade de la maladie, il est de 98 % au stade *in situ*, 62 % au stade locorégionale et 15 % au stade métastatique en 2011 (19).

C. LES PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE DU MELANOME CUTANE

La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse peut être induite par de nombreux facteurs qui accroissent le risque d'apparition d'un cancer ; on appelle ces facteurs des facteurs de risque. La présence d'un ou plusieurs facteurs de risque peuvent être nécessaire pour déclencher le développement d'un cancer, mais ces conditions ne sont pas suffisantes pour expliquer l'apparition du mélanome. Les facteurs de risque impliqués dans l'apparition du mélanome sont corroborés par plusieurs études multicentriques internationales dont : l'exposition solaire brutale et intermittente pendant l'enfance, le phénotype cutané et la prédisposition génétique d'un individu. Ces trois facteurs semblent jouer un rôle déterminant dans la survenue d'un mélanome (20).

On peut distinguer les facteurs de risque externes (l'exposition aux ultraviolets naturels et artificiels et les antécédents de coups de soleil reçues pendant l'enfance) et les facteurs de risque internes ou constitutifs (le phénotype de l'individu, la sensibilité de sa peau face au soleil, un nombre élevé de grain de beauté et/ou la présence de grains de beauté d'aspect inhabituel ou congénitaux de grande taille, les antécédents personnels et familiaux de mélanome, une immunodépression).

1. LES FACTEURS DE RISQUE EXTERNES

L'EXPOSITION AU RAYONNEMENT ULTRAVIOLET NATUREL ET ARTIFICIEL.

Le principal facteur de risque environnemental du mélanome cutané est l'exposition aux rayonnements UV naturels, émis par le soleil et artificiels émis par les lampes dans les cabines de bronzage UV. L'association de ces différentes sources de rayonnement UV conduit à un effet carcinogène cumulatif (21).

Ces facteurs de risque externes interagissent fortement avec des facteurs « internes » qui se surajoutent et donnant un risque relatif global de développer un mélanome cutané au cours de la vie d'un individu.

LE RAYONNEMENT UV NATUREL

Le rayonnement solaire est l'ensemble des ondes électromagnétiques émises par le Soleil (figure 7). Le rayonnement UV est une plage du spectre solaire qui s'étend de 40 nm à 400 nm et ne pouvant être perçu par l'œil humain.

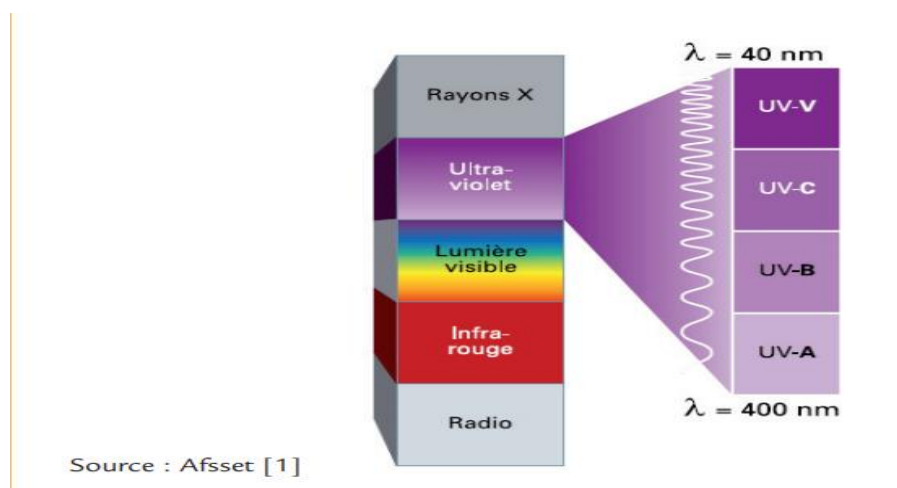


Figure 4 - Les rayonnements ultraviolets dans le spectre électromagnétique (source : e-cancer.fr)

On distingue trois types de rayonnements UV du spectre solaire qui se différencient par leur longueur d'ondes, leur énergie et leur pouvoir de pénétration à travers la peau : les UVC, les UVB et les UVA.

La longueur d'onde du rayonnement UV est inversement proportionnelle à leur nocivité sur le plan biologique. En effet, plus la longueur d'onde est courte et plus l'onde est énergétique et dangereuse, et augmente le risque de mutation et donc de cancer de la peau. Heureusement, la majorité du rayonnement UV très énergétique est absorbé par l'ozone atmosphérique et on retrouve qu'une faible proportion d'UV qui atteignent la surface de la Terre. Selon les conditions météorologiques, la latitude, l'altitude, la saisonnalité et l'heure de la journée, l'intensité des rayons UV qui parviennent sur notre peau peut varier. Par exemple, à cause de l'amincissement de la couche d'ozone au niveau des pôles dû à l'activité humaine, certains pays proches des pôles rencontrent beaucoup plus de nouveaux cas de mélanome chaque année que dans notre pays (22).

Les UVB

Les rayons UVB ont une longueur d'onde moyenne comprise entre 280 et 315 nanomètres (23) et sont classés cancérogènes certains pour l'Homme depuis 2009 (CIRC).

Ils représentent la portion la plus énergétique du spectre UV qui atteignent la surface de la Terre et représente environ 5 % des UV filtrés par l'atmosphère car absorbés par la couche d'ozone. De ce fait, les émissions de gaz à effet de serre (CO₂) qui réduisent l'épaisseur de la couche d'ozone, augmentent la quantité d'UV qui parviennent au sol et donc occasionnent des dommages supplémentaires sur notre peau ce qui favorise le cancer de la peau.

Les UVB sont responsables de nombreux effets biologiques à court, moyen et long terme sur notre peau : l'érythème solaire (coup de soleil), le bronzage, le vieillissement de la peau et les cancers cutanés. Bien qu'ils aient des effets biologiques importants, les UVB s'arrêtent au niveau des couches superficielles de la peau et n'atteint pas le derme.

Les UVB induisent la formation de dimères dans les chaînes d'ADN entraînant des défauts métaboliques (vieillessement), la mort cellulaire ou l'acquisition de propriétés de multiplication désordonnées (cancers de la peau).

Les « coups de soleil » traduisent une exposition excessive au soleil et est un signal d'alerte de l'organisme.

Les UVB contribuent à la synthèse de la vitamine D permettant ainsi d'avoir la principale source d'apport exogène par rapport à l'alimentation.

Les UVA

Les rayons UVA ont une longueur d'onde importante comprise entre 315 et 400 nanomètres (23) et sont classés cancérigènes certains pour l'Homme depuis 2012.

Ils représentent environ 95 % des UV qui atteignent la surface de la Terre et pénètrent profondément notre peau.

Ils sont responsables du bronzage immédiat et transitoire de la peau dont l'intensité augmente en fonction de la quantité de mélanine disponible. En cas d'exposition solaire, la dose d'UVA qui compose le rayonnement solaire serait responsable de l'ordre de 10 à 20 % de l'érythème cutané(24) par rapport aux UVB car ils sont moins énergétiques et donc moins inflammatoires.

Ils participent au vieillissement cutané précoce, qui se traduit par l'apparition d'une atrophie cutané (altération de l'élasticité de la peau), de sillons naso-géniens (rides) et de lentigos, plusieurs années après les expositions solaires. Ces effets sont encore plus importants après des expositions répétées aux UV artificiels qu'après des expositions répétées au Soleil.

Enfin, les UVA peuvent entraîner des atteintes oculaires surtout chez les enfants, pouvant aller jusqu'à l'apparition d'un cancer oculaire.

LE RAYONNEMENT UV ARTIFICIEL

Ces UV peuvent être délivrés par l'intermédiaire de sources artificielles, à usage médical, industriel ou esthétique. L'utilisation à visée esthétique des cabines UV en France (type UV3) a connu une forte progression ces trente dernières années et sont plébiscitées pour obtenir un effet rapide « bonne mine » avec bronzage. Les cabines de bronzage émettent un rayonnement riche en UVA et l'intensité peut aller jusqu'à un indice UV 12, équivalent à l'exposition à un soleil tropical pendant 15 minutes sans aucune protection solaire. Ce risque est qualifié « d'extrême » par l'OMS et peut engendrer des brûlures graves en seulement quelques minutes.

Ainsi, le bronzage en cabine augmente de manière spécifique et significative le risque de développer un mélanome cutané. En effet, des études ont mis en évidence que les mélanocytes étaient plus sensibles au stress oxydatif que les kératinocytes (25,26). On retrouve une augmentation de 59 % des cas de mélanome chez des personnes de moins de 35 ans ayant recours au moins une fois au cours de leur vie aux cabines de bronzage. Dans notre pays, 43 % des cas de mélanome chez les moins de 30 ans, serait attribuable à l'utilisation des cabines de bronzage (27).

Cette mode esthétique aurait même d'autres effets sanitaires notamment sur le plan addictif (28).

De surcroît, les UV des cabines de bronzage entraînent un faux sentiment de sécurité car ils donnent à la peau une teinte halée, qui ne protège ni des effets délétères des UV naturels ni des coups de Soleil et de ce fait, ne prépare pas la peau au Soleil. Les personnes qui y ont recours ne ressentent presque jamais le coup de Soleil car les rayonnements émis par ces dispositifs, sont pauvres en UVB et il n'y a pas d'émission d'infrarouges qui donneraient la sensation de chaleur.

LES COUPS DE SOLEIL REÇUS PENDANT L'ENFANCE

Les coups de Soleil reçus pendant l'enfance et l'adolescence est principalement associé au risque de développer un mélanome à l'âge adulte. En effet, une cohorte de femmes américaines suivie pendant 20 ans, a montré qu'au moins 5 coups de soleil graves suffisaient pour augmenter le risque de développer un mélanome de 80 % avant l'âge de 20 ans (29). Les expositions les plus à risque sont les expositions intermittentes au Soleil avec un risque accru lors d'une réexposition intense et brutale très propice aux coups de Soleil et donc favorable au développement d'un mélanome.

2. LES FACTEURS DE RISQUE INTERNES

LE PHOTOTYPE CUTANE

Le phototype cutané ou type de peau est étroitement lié avec l'exposition solaire. C'est le deuxième facteur de risque le plus important après l'exposition solaire. Le phototype caractérise la sensibilité de la peau aux rayonnements UV d'un individu, c'est-à-dire son degré de pigmentation et sa réactivité à l'ensoleillement.

Il existe 6 phototypes cutanés correspondant à différents types de peaux et couleurs de cheveux (tableau 1).

Phototypes	Caractéristiques	Réaction au soleil
Phototype I	<ul style="list-style-type: none">• Peau très blanche• Cheveux roux ou blonds• Yeux bleus / verts• Souvent des taches de rousseur	<ul style="list-style-type: none">• Coups de soleil systématiques• Ne bronze jamais, rougit toujours
Phototype II	<ul style="list-style-type: none">• Peau claire• Cheveux roux, blonds ou châains• Yeux clairs à bruns• Parfois apparition de taches de rousseur	<ul style="list-style-type: none">• Coups de soleil fréquents• Bronze graduellement
Phototype III	<ul style="list-style-type: none">• Peau intermédiaire• Cheveux châains à bruns• Yeux bruns / noirs	<ul style="list-style-type: none">• Coups de soleil occasionnels• Bronze graduellement
Phototype IV	<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'exposition intenses• Bronze bien
Phototype V	<ul style="list-style-type: none">• Peau brun foncé	<ul style="list-style-type: none">• Coups de soleil rares

	<ul style="list-style-type: none"> • Cheveux noirs • Yeux noirs 	<ul style="list-style-type: none"> • Bronze beaucoup
Phototype VI	<ul style="list-style-type: none"> • Peau noire • Cheveux noirs • Yeux noirs 	<ul style="list-style-type: none"> • Coups de soleil très exceptionnels

Tableau 1: Les différents phototypes cutanés.

Le phototype I est le type de peau le plus à risque de développer un mélanome cutané, il se caractérise surtout par une peau très claire, la présence de nombreux éphélides (taches de rousseur) sur le corps, des yeux verts ou bleus et des cheveux roux ou blond.

Certaines caractéristiques, lorsqu'elles sont présentes chez un individu, entraînent plus de risques de développer un mélanome cutané par rapport à d'autres d'après Gandini *et al* (30). Ainsi, les sujets qui ont un phototype I et présentent de nombreuses éphélides, ont deux fois plus de risque de développer un cancer de la peau par rapport au phototype IV avec peu d'éphélides. Les caractéristiques phénotypiques qui augmentent le plus le risque sont les marqueurs roux d'un individu : une chevelure rousse ou des poils roux dans la barbe et être blond (30).

De manière évidente, les individus à peau foncée à noire ont moins de risque de développer un mélanome.

PRESENCE DE NOMBREUX GRAINS DE BEAUTE COMMUNS

Le nombre de naevus mélanocytaire ou communs (grain de beauté) serait un facteur important et indépendant dans le risque d'apparition d'un mélanome cutané. Les naevus communs sont des lésions bénignes congénitales et le plus souvent acquises au cours de la vie d'un individu. Elles sont constituées de mélanocytes regroupés en amas et qui ne se divisent pas en situation normale. On considère qu'à partir de 50 naevus répartis sur l'ensemble de la surface cutanée, il y a un risque plus élevé de développer le cancer de la peau. De même, selon une étude publiée dans *The British Journal of Dermatology* en 2016, la présence d'au moins 11 grains de beauté sur le bras est un facteur de risque individuel significatif dans la survenue du mélanome cutané et serait un élément suffisant en médecine de ville pour justifier un dépistage systématique dans la population générale (31). Le nombre de grains de beauté dépend de l'exposition solaire et de caractéristiques génétiques qui déterminent la capacité des mélanocytes à se multiplier.

PRESENCE D'UN GRAIN DE BEAUTE ATYPIQUE

Le naevus dysplasique ou atypique est un grain de beauté non cancéreux qui présente un aspect clinique inhabituel en raison de la présence de certains critères de « l'abécédaire » et des caractéristiques irrégulières au microscope. Les personnes atteintes de naevus dysplasiques courent un risque accru de mélanome cutané et ont 12 fois plus de risque d'en être atteint s'il y a au moins 10 naevus atypiques présents sur tout le corps (32). Les mécanismes moléculaires qui sous-tendent l'apparition des naevus dysplasique n'ont pas encore été identifiés mais il semblerait que cela soit une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux.

PRESENCE D'UN GRAIN DE BEAUTE GEANT CONGENITAL

Les naevus congénitaux peuvent apparaître dès la naissance ou plusieurs semaines voire plusieurs mois après la naissance. La présence d'un naevus géant (taille supérieure à 20 cm de diamètre ou surface supérieur à 5 %) à la naissance est un facteur de risque de mélanome cutané. En effet, le cancer de la peau se développe au sein d'un naevus géant dans 3.5 à 10 % des cas (33).

PRESENCE D'UNE IMMUNODEPRESSION

Un affaiblissement du système immunitaire favorise le développement accru du cancer de la peau. Ainsi, un mélanome cutané aura plus de chance de se développer sur un terrain immunodéprimé et notamment chez des patients transplantés rénaux qui sont sous traitement immunosuppresseur, les patients atteints de lymphomes et en cours de chimiothérapie (27).

PRESENCE DE GENES DE PREDISPOSITION GENETIQUE AU MELANOME ET AFFECTIONS HEREDITAIRES

Un gène de prédisposition ou de susceptibilité génétique est un gène anormal ou muté, présent dans toutes les cellules de l'organisme, qui augmente le risque de développer un cancer et transmissible à la descendance. Dans le mélanome cutané, il a été identifié deux gènes de prédisposition monogénique dits « à fort pénétrance », c'est-à-dire des gènes qui confèrent un risque très élevé de mélanome, que sont le gène CDKN2A (*cyclin dependent kinase inhibitor 2A*) et CDK4 (beaucoup moins fréquent).

Ces gènes sont impliqués dans le cycle cellulaire (34) (35). Par exemple, le gène CDKN2A est suppresseur de tumeur et code pour une protéine P16 dont le rôle est d'inhiber le cycle cellulaire en phase G1/S (36). Les mutations du gène CDKN2A sont retrouvées dans 25 à 40 % des familles touchées par un mélanome (37).

D'autres gènes de prédispositions génétiques conférant un risque intermédiaire de développer la maladie, il s'agit de gènes impliqués dans la voie de la télomérase (TERT, POT1, TERF2IP, ACD) et de gènes impliqués dans la réparation de l'ADN (BAP1) qui prédisposent surtout au mélanome ophthalmique et plus rarement au mélanome cutané (38).

Il existe aussi des facteurs de risques génétiques partagés par une fraction plus ou moins importante de la population qui vont moduler le risque de faire un mélanome en fonction des gènes impliqués. On peut citer le gène MC1R (agit comme un gène modificateur sur le risque de mélanome conféré par CDKN2A) impliqué dans la régulation de la synthèse de mélanine, le gène SLC45A2 (albinisme) (39), le gène MITF impliqué dans le développement du mélanocyte et qui augmente le risque de mélanome par un facteur 2 ou 3 (40).

Certaines maladies génétiques héréditaires rares peuvent accroître considérablement le risque de développer un mélanome cutané. Il s'agit des maladies suivantes :

- le *Xeroderma pigmentosum (XP)* : cette maladie est dû à des mutations de 8 gènes impliqués dans la réparation de l'ADN (XPA à XPG : système NER ; XPV : ADN polymérase). Le risque de mélanome est 2000 fois plus élevé chez les personnes atteintes que le reste de la population générale (41)

- le rétinoblastome : cette maladie est un cancer intraoculaire de l'enfant causé par une mutation héréditaire inactivatrice des deux allèles RB1 (gène suppresseur de tumeur).

- le syndrome de Werner ou progéria de l'adulte : c'est un syndrome héréditaire rare caractérisé par un vieillissement prématuré de la peau débutant au cours de l'adolescence. Il

est causé par une mutation du gène WRN. Les personnes qui en sont atteintes, sont à risque plus élevé de développer un mélanome (42).

Les mélanomes familiaux se définissent par la présence de la maladie chez au moins deux apparentés de premier degrés (frère, sœur, mère, père, enfant) ou chez trois autres membres de la famille qui en sont atteints. Le mélanome peut être transmis à la descendance dans environ 10 % des cas (43).

Dans le cadre de la prédisposition génétique du mélanome, les recommandations actuelles pour orienter un patient suspect de prédisposition monogénique sont la présence d'au moins deux cas de mélanome dans la famille et la présence d'au moins deux mélanomes invasifs chez la même personne.

ANTECEDENTS PERSONNELS OU FAMILIAUX

Le risque de développer un mélanome cutané après résection d'une première lésion est supérieur par rapport au risque général d'en avoir jamais eu.

La survenue d'un mélanome dans le cercle familial (mère, père, frère, sœur ou enfant) est un risque supplémentaire d'être atteint par la maladie. On peut noter qu'environ 10 % des mélanomes sont des formes familiales et que ce risque plus élevé peut aussi être dû aux modes de vie d'exposition et de couleur de peau de la famille.

AUTRES FACTEURS DE RISQUE

Il existe d'autres facteurs de risque qui ont été identifiés dans la survenue du mélanome mais leur implication doit encore être clarifiée pour les qualifier de véritables facteurs de risque. C'est le cas notamment des rayonnements ionisants, de produits chimiques appartenant à la famille des biphenylpolychlorés (BPC) et la PUVA-thérapie.

D. MECANISME DE LA PHOTO-CARCINOGENESE

Le rôle des rayonnements UV dans la survenue des cancers cutanés et du mélanome (en tant que facteur de risque principal) n'est plus à démontrer (44). Cette partie du spectre solaire a, en effet, été classé comme cancérogène par le CIRC en 2009 après que le soleil eût été en 1992.

La relation entre l'exposition solaire et l'apparition du mélanome n'est pas évidente car le mélanome ne se développe pas toujours sur des zones photo-exposées. En revanche, le cancer de la peau semble être associé à une exposition intense et intermittente au soleil. En effet, le nombre total d'exposition au soleil est moins important que la nature de l'exposition qui semble être plus délétère surtout pendant l'enfance. La période et l'intensité de l'exposition solaire interagissent fortement avec les facteurs de risques individuels. Ainsi, les mécanismes complexes qui rentrent en jeu dans la photo-carcinogénèse ne sont pas identiques pour les différents types de cancer cutané (45).

La photo carcinogénèse se définit comme étant l'ensemble des phénomènes moléculaires et cellulaires qui participent à la transformation maligne des cellules cutanées aboutissant au développement d'un cancer cutané (carcinomes ou mélanomes) sous l'effet de l'irradiation solaire et artificielle.

Les effets mutagènes des UVB sont connus depuis plusieurs années depuis des travaux expérimentaux sur la souris (46). Les UVA ont aussi un potentiel mutagène, génotoxique et carcinogène démontré maintenant depuis plusieurs années (*in vitro* en cultures cellulaires chez la souris et l'Homme(47,48)). Ils sont même inducteurs de mélanomes chez le poisson (49). De plus, l'utilisation des cabines de bronzage UV et le risque de développer un mélanome ne fait plus aucun doute sur le pouvoir carcinogène des UVA sur notre peau (50).

Le processus de cancérisation est la conséquence des dommages directs et indirects de l'ADN des kératinocytes et mélanocytes induits par les UV. Ces dommages UV-induits apparaissent comme un événement initiateur ou promoteur (51) dans le développement des cancers cutanés, accumulés dans les cellules de l'épiderme sur plusieurs années. Le rayonnement UV a pour conséquence l'apparition de mutations génétiques au sein des cellules cutanées, échappant aux mécanismes de protection cellulaire et de réparation de l'ADN lors d'expositions intenses et répétées au soleil. De plus, les expositions aux UV affaiblissent notre système immunitaire et créent une inflammation ce qui contribuerait à l'accroissement des

tumeurs cutanées (52). Notons également que la dose nécessaire à la pigmentation est suffisante pour induire des altérations dans la structure de l'ADN et est inférieure à la dose érythémale.

L'ADN cellulaire fait partie des molécules de la matière que l'on appelle chromophore, c'est-à-dire qu'elle est capable d'absorber les photons du rayonnement UV au même titre que les mélanines et d'autres protéines cutanées. L'absorption des photons par l'ADN (large bande d'absorption dans l'UV) conduit dans la matière à des états atomiques « excités » instables conduisant à des lésions moléculaires de l'ADN. Ces lésions peuvent être de différente nature en fonction de la longueur d'onde des photons incidents (UVA ou UVB) (53).

Parmi les lésions moléculaires possibles de l'ADN spécifique des UV, on distingue principalement la création de photo-produits dimériques et la création de réactions de photosensibilisation qui génèrent des espèces réactives de l'oxygène (ROS en anglais).

Les UVB (et les UVA de manière moins importante) induisent le plus fréquemment la formation prédominante de dimères de pyrimidines (54) ou CPDs ou dimères de « cyclobutane » formés par une liaison covalente entre deux thymines (TT) ou une thymine et une cytosine (TC) au sein de l'hélice d'ADN. Cette réaction moléculaire résulte d'une « excitation » directe de l'ADN par les UVB en créant une distorsion dans la double hélice, ce qui bloque la progression des ADN polymérases et de l'ARN polymérase II nécessaires à la réplication et à la traduction cellulaire. Ces photo-produits altèrent fortement l'expression du génome et les mécanismes de réparation de l'ADN (système NER pour les photo-produits bipyrimidiniques) peuvent faire des erreurs de copie et aboutir à des mutations. Ainsi, dans le mélanome, l'existence de CPDs en quantité importante, participe à invalider un ou plusieurs mécanismes de contrôle de la prolifération cellulaire en touchant des gènes suppresseurs de tumeur comme le gène BRAF contribuant à la formation du cancer de la peau. De plus, la création de photo-produits 6-4PPs ou (6-4) pyrimidones et leurs isomères de valence Dewars (DEWs), qui forment un pont stable entre les positions C6 et C4 de deux pyrimidines adjacentes, sont des lésions fréquentes de l'ADN générées par les rayonnements UVB.

Les UVA affectent également l'ADN sous forme de dimère de pyrimidine en faveur d'une photo-réaction directe suite à l'absorption des UVA par l'ADN (47). Cependant, la capacité des UVA à former des CPDs est moins importante par rapport aux UVB même si ce phénomène reste prédominant par rapport à la formation de résidu 8-oxoG. En effet, par un phénomène

de photosensibilisation directe endogène du fait probablement, de leur interaction avec des photo-sensibilisant présents dans le derme (mélanines, porphyrines, kératines, certaines vitamines etc), ils sont à l'origine de réactions de photosensibilisation qui produit des espèces réactives de l'oxygène (peroxyde d'hydrogène, oxygène singulet, anion superoxyde, radical hydroxyle). Les EROs induisent essentiellement l'oxydation des bases puriques (guanine) qui conduit à la formation d'un résidu 8-oxo-7,8 dihydroguanine ou 8-oxoG (55) biomarqueur du stress oxydatif sur l'ADN cellulaire. Ce photo-produit peut s'associer à l'adénine pendant la réplication entraînant des mutations de la guanine à la thymine (56).

Les dimères de pyrimidines persistent plusieurs jours après exposition (57) et l'accumulation des dommages à l'ADN par des expositions répétées de manière intense sans espacer suffisamment les expositions, conduit inévitablement à la saturation du système de réparation cellulaire.

Les UV jouent également un rôle dans la genèse des mélanomes cutanés en affaiblissant le système immunitaire et en induisant des mécanismes inflammatoires locaux (58).

E. DIAGNOSTIC DU MELANOME CUTANE

Le diagnostic précoce du mélanome cutané est la clé de voûte pour offrir la meilleure chance de guérison aux patients. Le diagnostic du mélanome cutané au stade *in situ* et le mélanome cutané de faible épaisseur permet de diminuer la mortalité.

Lors de sa phase initiale, le mélanome n'entraîne pas de symptôme clinique particulier et peut être très difficile à distinguer d'un naevus atypique.

Le diagnostic repose d'abord sur l'anamnèse du patient par le dermatologue en cabinet de ville, soit au décours d'une consultation pour un autre motif de santé et qui nécessite que le patient se dévêtisse pour que le médecin identifie une lésion à risque, soit par la présence d'une lésion cutanée détectée suspecte par le patient mis en évidence par l'auto-examen, soit le plus souvent parce qu'un médecin généraliste a adressé son patient au dermatologue. Un diagnostic clinique complet est alors effectué par le clinicien sur toute la surface cutanée du patient à l'œil nu.

Outre l'examen purement clinique, les dermatologues utilisent un dermatoscope qui peut compléter l'examen clinique des lésions pigmentaires. Plusieurs études, incluent dans la revue Cochrane jusqu'en août 2016, ont montrées que l'exactitude diagnostic de la dermoscopie était supérieur à l'examen clinique seul dans le dépistage du mélanome. Elle est même encore plus exacte tirée des informations du patients au même moment plutôt qu'avec des images de dermoscopie sans le patient (59). Cependant, cette technique d'imagerie ne permet pas de poser actuellement de diagnostic formel dont le diagnostic clinique doit être confirmé ou infirmé par l'examen anatomopathologique de la biopsie au microscope par l'anatomopathologiste selon les dernières recommandations européennes (60).

1. LE DIAGNOSTIC CLINIQUE

Le diagnostic de présomption est basé sur l'examen clinique et l'analyse morphologique de la lésion cutanée généralement pigmentée à la recherche de différents signes d'alerte. Ces signes suivent les règles de l'abécédaire (figure 6).

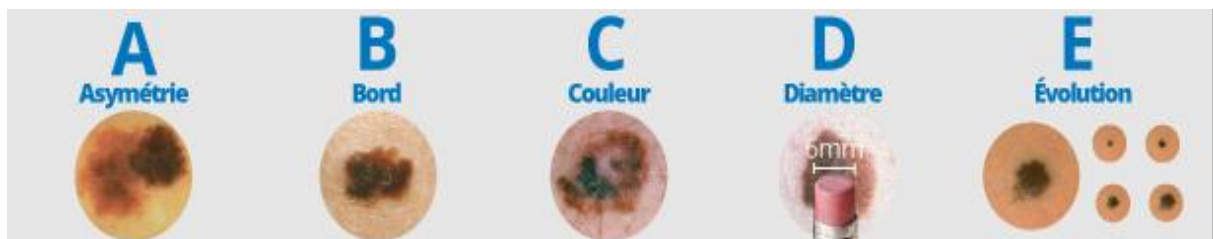


Figure 5- Les différents critères ABCDE du mélanome cutané (réseau mélanome canada)

- A pour « Asymétrie » : la lésion n'a pas de plan de symétrie c'est-à-dire que l'une des deux moitiés de la lésion n'a pas la même forme que l'autre.
- B pour « Bords irréguliers » : il n'est pas possible de bien délimiter les bords de la lésion avec un marqueur noir par exemple. Le contour est irrégulier, on peut retrouver des bords inégaux, encochés, échancrés ou flous.

- C pour « Couleurs » : la surface de la lésion est inhomogène et varie d'une zone à l'autre. On retrouve souvent des teintes brun clair, brun et noir et parfois des régions de couleur rouge, gris, bleu, rose ou blanc.
- D pour « Diamètre » : la taille de la lésion est souvent supérieure à 6 millimètres de diamètre.
- E pour « Evolution » : il regroupe les signes d'alerte les plus importants qui évoluent dans le temps. L'évolution de la lésion peut être plus ou moins rapide et peut concerner sa taille, sa couleur, sa forme ou sa texture. Un grain de beauté qui gratte, qui saigne, qui s'ulcère, qui entraîne une sensation de brûlure ou de picotement et qui devient inflammatoire doit alerter car ces signes signifient souvent que le mélanome a déjà envahi la peau en profondeur. Dans ce cas, il faut consulter de toute urgence son spécialiste (61).

Les naevus ayant certaines de ces caractéristiques à risque doivent faire l'objet d'une biopsie et d'une analyse histologique.

2. LE DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

La présence d'un ou de plusieurs de ces critères doit toujours être confirmée par un examen anatomopathologique au laboratoire. L'examen doit être réalisé sur une pièce d'exérèse complète de la lésion lorsque cela est possible et pas seulement sur une biopsie sauf quand celle-ci est trop grande. Le dermatologue doit prendre soin d'emporter les berges de la tumeur pour avoir le diagnostic le plus précis par l'anatomopathologiste. Un maximum de lésion suspecte doit être excisées puis analysées pour limiter le plus possible les faux négatifs. En effet, ne pas reconnaître un mélanome lorsqu'il est présent, c'est retarder la chirurgie et augmente le risque de propagation du cancer à d'autres organes ainsi que le risque de décès (62).

Un rapport de pathologie typique par le spécialiste donne le plus souvent les éléments suivants : l'épaisseur de la tumeur (indice de Breslow), le nombre de mitoses et la présence

ou non d'une ulcération autour de la lésion. L'analyse histologique de la lésion conditionnera également la prise de décision thérapeutique et l'évaluation du pronostic.

L'échantillon sera conservé dans du formol pour génotypage moléculaire notamment pour la recherche de la mutation BRAF.

3. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DU MELANOME CUTANE

Le diagnostic différentiel doit écarter les autres lésions cutanées de couleur noires qui ressemblent au mélanome et qui sont beaucoup plus fréquentes dans la population générale. Le diagnostic est parfois difficile à poser car certains nævus, par exemple certains répondant aux 3 premiers critères de l'abécédaire, ne sont finalement pas des mélanome *in situ* ou inversement. Il est alors primordial que le diagnostic soit établi avec certitude par le dermatologue ou le médecin généraliste expérimenté au cours d'une consultation de routine pour offrir les meilleures chances de guérison au patient en cas de lésions suspectes de cancer de la peau. En pratique, les dermatologues réalisent une exérèse au moindre doute car comme nous l'avons vu, l'interprétation anatomopathologique de la biopsie est le gold standard pour confirmer ou infirmer le diagnostic.

LES NÆVUS COMMUNS OU TYPIQUES

Les nævus typiques ou « grain de beauté » sont des macules, papules ou nodules présents sur la peau, le plus souvent bruns ou de couleur chair, mais ils peuvent être aussi de couleur marron foncé, voire noire, dont la caractéristique principale est le risque de confusion avec le mélanome. Les nævus sont constitués d'amas de mélanocytes et correspondent à une multiplication tout à fait bénigne et bien délimitée de ces cellules au sein de l'épiderme et du derme.

Le nævus typique est un grain de beauté qui apparaît souvent pendant l'enfance et à l'adolescence mais peut aussi être congénital. Ils ont une taille généralement inférieure à 6 millimètres de diamètre et ont une forme symétrique à bords réguliers.

Il existe plusieurs types de naevus communs en fonction de la répartition des mélanocytes au sein de ces amas et on les classe en fonction de leur caractéristiques cliniques et histologiques (63) :

1. Le naevi jonctionnel.

Le naevus jonctionnel est localisé à la jonction dermo-épidermique d'où son nom. Ce type de naevi est souvent marqué chez l'enfant et a tendance à disparaître à l'âge adulte. Il se présente le plus souvent sous la forme de macules et de plaques brunes sans relief avec une coloration homogène et bien délimitées. Son diamètre est généralement compris entre 1 et 10 millimètres (figure2).



Image 1 - Naevus jonctionnel (source : msdmanuals.com)

2. Le naevus composé ou mixte.

Le naevus composé est une papule brune bien délimitée de couleur brun clair à brun foncé et qui peut être nettement en relief avec un diamètre allant de 1 à 6 millimètres (figure 3). Cet amas mélanocytaire est présent à la jonction dermo-épidermique et dans le derme.



Image 2 - Naevus composite (source: msdmanuals.com)

3. Le naevus dermique.

Le naevus dermique est un naevus de couleur rosée à brun et toujours en relief. Sa surface peut être lisse, pileuse ou verruqueuse avec un diamètre allant de 3 à 6 millimètres (figure 4). Ce type de naevus est presque toujours localisé au niveau du derme.



Image 3 - Naevus intradermique de couleur chair sur le cuir chevelu (source : msdmanuals.com)

4. Le halo naevus ou naevus de Sutton.

Le halo naevus regroupe l'ensemble des naevus communs avec la présence d'un anneau blanc de 2 à 6 millimètres qui circonscrit l'amas mélanocytaire (photo 4). L'anneau achromique correspond à la destruction auto-immune des mélanocytes au niveau de la zone dépigmentée. L'histologie de la lésion montre une réaction inflammatoire avec un infiltrat lymphocytaire. La formation de ce type de naevus peut apparaître également au cours d'une immunothérapie mais n'a pas de caractère pathologique.



Image 4 - Halo naevus (source: msdmanuals.com)

5. Les naevus bleus.

Les naevus bleus sont des mélanocytes de couleur gris bleuté, généralement plans, bien qu'ils puissent parfois se présenter en relief sur la peau. Ils sont dispersés dans le derme et sont très pigmentés (figure 6) en raison de la densité et de la profondeur du pigment. Ils sont presque toujours bénins sauf dans de rares cas de manière exceptionnelle.



Image 5 - Naevus bleu (source: msdmanuals.com)

LE NÆVUS DYSPLASIQUE OU ATYPIQUE

Le nævus dysplasique est un grain de beauté non cancéreux (bénin), cliniquement atypique en raison de sa forme souvent irrégulière aux bords mal définis, avec une légère asymétrie, une coloration variable et un diamètre généralement supérieur à 6 millimètres.

Le diagnostic différentiel peut être assez difficile avec le mélanome pour ces différentes raisons et surtout parce qu'il est très fréquent dans la population générale. On retiendra essentiellement que le nævus dysplasique se différencie d'un mélanome par le fait qu'il n'évolue pas dans le temps même s'il peut présenter les 3 premiers critères de l'abécédaire, qu'il est généralement plus arrondi avec une coloration plus régulière pouvant aller du rose au brun sans zones blanches, rouges, bleues ou dépigmentés. La présence de nombreux nævus atypique sur la peau d'un individu est un facteur de risque de mélanome (32).

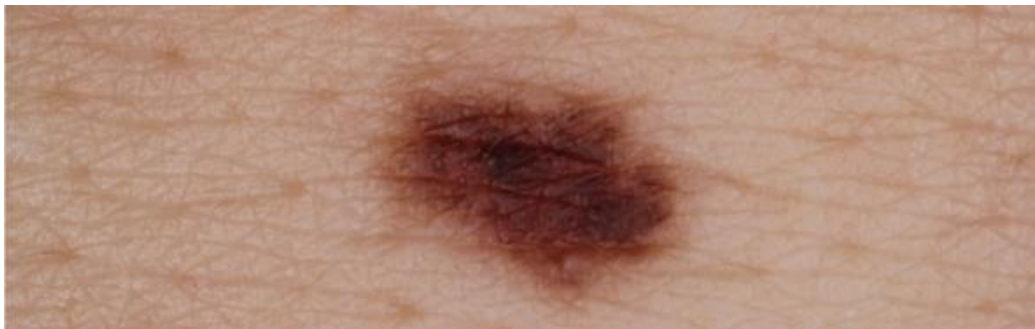


Image 6 - Naevus dysplasique caractéristique avec bords irréguliers (source : msdmanuals.com)

LE LENTIGO SOLAIRE

Le lentigo solaire ou lentigo actinique ou « tache de rousseur », fait partie des lésions pigmentées très fréquente. Ces macules, tout à fait bénigne, peuvent être de couleur beige à brune. Elles sont souvent dues à une exposition chronique au Soleil à l'âge mûr et localisés préférentiellement sur le visage et le dos des mains. Le diagnostic différentiel est très facile à faire avec le mélanome.



Image 7 - Lentigo actinique du dos de la main (64)

LE CARCINOME BASOCELLULAIRE « TATOUE » OU PIGMENTE

Le carcinome basocellulaires pigmenté est une des formes cliniques et histologiques du carcinome basocellulaire et qui pose le problème du diagnostic différentiel avec le mélanome. La biopsie du nodule permet d'établir le diagnostic et montre à l'examen, un foyer de cellules tumorales composé de cellules basaloïdes, entre autres.



Image 8 - Carcinome basocellulaire tatoué (Dr Bruno SALLOSAS-Dermatologue, médecin des hôpitaux-CHRU Brest)

LES KERATOSES SEBORRHEIQUES

Les kératoses séborrhéiques ou « verrues » séborrhéiques, sont des lésions épithéliales fréquentes et superficielles, sont de formes rondes ou ovales, souvent pigmentés et localisées couramment sur les tempes, le tronc, le dos ou les joues. Elles peuvent présenter une surface verruqueuse, lisse, squameuse ou croûteuse. Ce ne sont pas des lésions cancéreuses (65).

Les kératoses séborrhéiques présentent des éléments sémiologiques évocateurs sur une image dermoscopique en lumière polarisée, notamment une apparence « graisseuse » de la lésion.

Le diagnostic clinique est souvent facile à faire face à une lésion maculeuse, peu pigmentée, à consistance dure. Cependant, devant une lésion fortement pigmentée à l'aspect « douteux », le diagnostic différentiel avec le mélanome peut être très difficile et même pour les systèmes d'intelligence artificielles. On estime que 3 « kératoses séborrhéiques » sur 1000 sont en réalité des mélanomes après analyse histologique (66). Les kératoses séborrhéiques ne doivent pas être confondues avec les kératoses actiniques, qui sont des marqueurs de risque de cancer cutané et témoignent d'une exposition chronique au solaire au cours de la vie d'un individu. Ce ne sont pas des lésions précancéreuses et elles seront traitées par cryothérapie pour les lésions typiques, mais doivent faire l'objet d'un curetage suivi d'une analyse

histologique au moindre doute. Evidemment, les situations dangereuses se rencontrent en cas de faux négatif car cela amène un retard diagnostique qui peut être préjudiciable pour le patient et des erreurs thérapeutiques qui n'en sont pas moins importantes.

LES HISTIOCYTOFIBROMES PIGMENTES

Les histiocytobromes ou dermatofibromes sont des lésions typiques papuleuses ou nodules fermes bénignes, prenant l'aspect d'une pastille, de diamètre compris entre 0,5 et 1,0 cm. Cette petite tumeur correspond à une réaction histiocytaire, c'est-à-dire à une réaction secondaire à un traumatisme mineur ou à un processus inflammatoire (piqûre d'insecte, poil incarné, lésion de grattage...), impliquant l'activation des macrophages du tissu conjonctif, ainsi que les fibroblastes et les cellules endothéliales. Certaines lésions peuvent être de diagnostic difficile avec le mélanome cutané en particulier les formes très pigmentées. Le diagnostic reste relativement facile à faire, après palpation, une petite induration peut être ressentie entre le pouce et l'index lorsqu'on pince la lésion avec une sensation de roulement sous la peau. Ces lésions siègent le plus souvent sur les jambes et les bras et restent très majoritairement asymptomatiques (67).



Image 9 - Dermatofibrome pigmenté (source : globaldermatology.com)

LES ANGIOMES STELLAIRES THROMBOSES

Un angiome stellaire ou naevus araignée est une lésion bénigne, habituellement de couleur rouge, plane, avec un centre papuleux et qui correspond à une prolifération dermique de cellules endothéliales avec formation de néovaisseaux. Un aspect noir de la tumeur peut faire penser à un petit mélanome nodulaire par la présence de petits capillaires thrombosés au sein de la lésion.

LE MELASMA (CHLOASMA)

Le mélasme ou « masque de grossesse » est un type d'hyperpigmentation sous la forme de tache brune, fréquent surtout chez la femme enceinte, après la grossesse et chez les femmes prenant des contraceptifs oraux. Ces taches bénignes, sont bien délimitées et localisées le plus souvent sur le visage (joues, front, l'arrête du nez, lèvre supérieur). Cette hyperpigmentation est à l'origine de la stimulation des mélanocytes par les hormones endogènes de la grossesse et leur apport exogène. Cette lésion se résorbe généralement lentement et de manière incomplète après l'arrêt de l'imprégnation oestrogénique (68).



Image 10 - Mélasma sur la joue (69)

F. PRINCIPAUX FACTEURS PRONOSTICS LIES A LA TUMEUR

Un facteur pronostic est un facteur de prédiction basé sur l'expérience du corps médical, c'est-à-dire qu'il correspond à une situation, un état ou une caractéristique d'une personne qu'on considère lorsqu'on établit un pronostic. Ils permettent souvent aux oncologues de décider de la nécessité de la mise en place d'un traitement chez un patient dont la maladie a été diagnostiquée à un instant t. Les facteurs de mauvais pronostic dans le mélanome sont multiples et sont liés principalement aux caractéristiques de la tumeur.

1. L'ÉPAISSEUR MAXIMALE DE LA TUMEUR PRIMAIRE

L'épaisseur maximale de la tumeur primaire est le facteur pronostic le plus important, dans le mélanome cutané. Sa détermination est importante car c'est un des éléments de classification qui permettra d'évaluer le pronostic de survie globale à 5 ans. La taille maximale de la tumeur est donnée par l'indice ou le score de Breslow sur une coupe histologique après biopsie de la tumeur à l'aide d'un micromètre oculaire (figure 12).

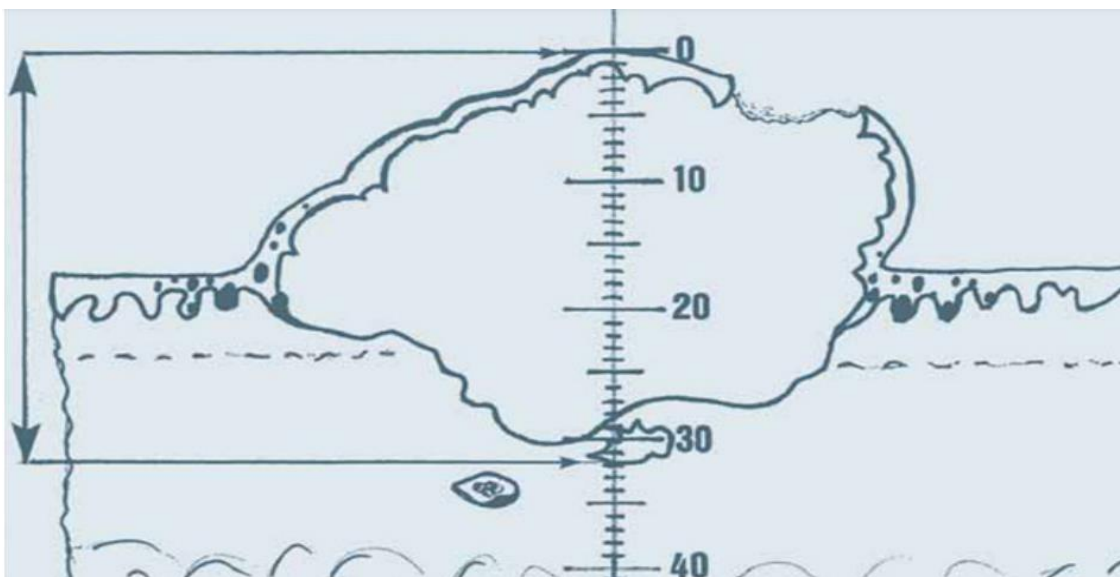


Figure 6 - Mesure de l'épaisseur de la tumeur primaire d'un mélanome cutané au micromètre oculaire

L'épaisseur tumorale correspond à la mesure en millimètres de la tumeur de la partie supérieure de la couche granuleuse de l'épiderme jusqu'à la cellule tumorale la plus profonde. Cet indice est pratiquement corrélé de manière linéaire avec la mortalité et la fréquence de récurrence après traitement. Le risque de propagation des cellules cancéreuses aux ganglions

lymphatiques existe pour les mélanomes épais (indice de Breslow ≥ 4 mm) et intermédiaires (indice de Breslow compris entre 1 et 4 mm).

2. L'ULCERATION

L'ulcération en surface de la tumeur primitive est un autre facteur pronostic souvent associé à l'indice de Breslow et de valeur pronostic similaire. Il correspond à une altération (microlésion) de la couche superficielle de la peau au niveau de la tumeur primaire. L'existence d'une ulcération augmente le risque de propagation à d'autres organes et le risque de récurrence après traitement.

3. LE TAUX MITOTIQUE

L'activité mitotique est un facteur pronostic de survie majeur et indépendant à tous les stades. Le nombre de mitose est déterminé à l'examen histopathologique et consiste à compter le plus grand nombre de cellules cancéreuses en train de se diviser dans une zone de 1 millimètre de tumeur au microscope. Il s'agit d'une valeur entière basée sur l'évaluation du clone malin le plus proliférant sur les champs de coupe à l'objectif. Ce facteur est évidemment de mauvais pronostic car un taux élevé signifie que le cancer a la capacité de grossir et de se disséminer rapidement.

4. LE NOMBRE DE GANGLIONS LYMPHATIQUES TOUCHES ET LE TYPE DE METASTASE.

Plus il y a de ganglions lymphatiques métastasés, moins le pronostic est favorable. La présence de métastases macroscopiques palpables et visibles à l'œil nu est de pronostic plus sombre que la détection de micro-métastases détectées au microscope lors de l'analyse du ganglion sentinelle au microscope.

5. LE MODELE DE CROISSANCE

Les mélanomes n'ont pas tous le même mode d'extension. Par exemple, le mélanome nodulaire a un pronostic très défavorable car il s'expand directement verticalement en atteignant très rapidement le derme avec d'abord une phase micro-invasive (derme superficielle) puis invasive (derme profond).

6. TAUX DE LDH

La lactico-déshydrogénase (L.D.H), aussi appelée lactate-déshydrogénase ou déshydrogénase lactique, est un marqueur tumoral non spécifique du mélanome cutané. L'augmentation de sa libération dans le plasma traduit une ou des lésions tissulaires pouvant indiquer la propagation du mélanome à d'autres organes du corps. On effectue son dosage pour aider à déterminer le stade avancé de la maladie et c'est un facteur prédictif de réponse aux traitements anti-cancéreux.

7. AUTRES FACTEURS PRONOSTICS

D'autres facteurs cliniques de mauvais pronostics peuvent également être associés aux facteurs histologiques :

- le sexe masculin : il serait associé à un pronostic plus défavorable que les femmes en raison de la localisation du mélanome plus fréquente au tronc, à la tête et au cou (70).
- Un âge avancé
- Localisation de la tumeur primaire : Une localisation sur le tronc, à la tête ou le cou (partie haute du corps) serait plus défavorable qu'une localisation au niveau des extrémités (bras et jambes). Par ailleurs, la paume de la main et la plante de pieds sont des endroits avec un pronostic moins bon.

G. LES DIFFERENTES CLASSIFICATIONS DU MELANOME CUTANE

1. CLASSIFICATION MOLECULAIRE DU MELANOME CUTANE

Le mélanome fait partie des cancers où certaines altérations génétiques, notamment au niveau des gènes des cellules cancéreuses, sont associées au développement accru de la tumeur. Fort de ces découvertes depuis maintenant plus de 20 ans, les médecins oncologues sont amenés, dans certaines situations, à prescrire un examen biologique, dans le but de rechercher ces mutations à des fins pronostiques et thérapeutiques. La recherche de ces mutations à l'occasion d'une consultation oncogénétique, permet également de connaître l'origine génétique et ainsi de pouvoir proposer un suivi adapté à l'entourage du patient.

Dans le mélanome mais aussi dans les autres cancers en règle générale, des mutations dites « activatrices » transforment des proto-oncogènes en oncogènes dont l'origine peut être héréditaires ou causée par une exposition à un agent cancérogène présent dans l'environnement (voir chapitre facteurs de risque). Plusieurs oncogènes ont été identifiés dans le MC. En effet, un consortium américain a proposé une classification des mélanomes cutanés en 3 classes moléculaires : les mélanomes « BRAF », les mélanomes « NRAS » et les mélanomes « NF1 ». Ces mutations oncogéniques dépendent de la voie des MAPK qui participent entre autres, à la prolifération cellulaire (figure 14).

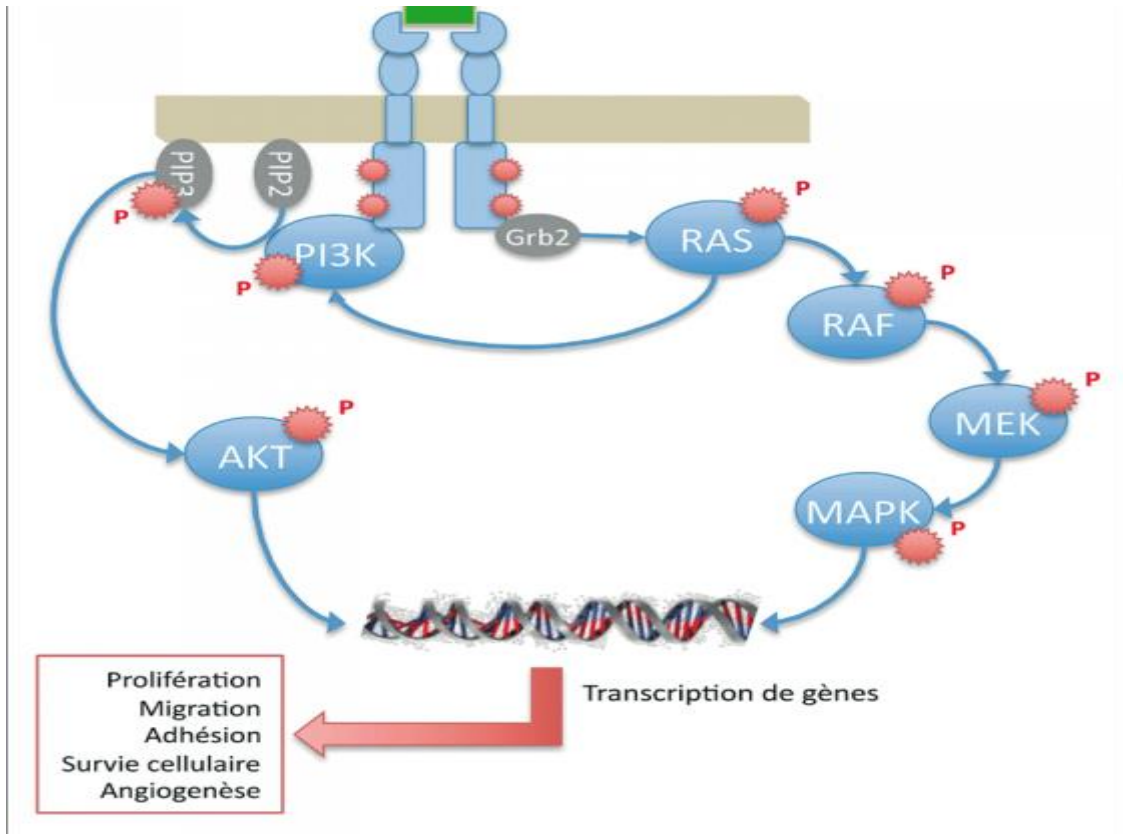


Figure 7 - Voies RAS/RAF/MEK/MAPK et PI3K/AKT

Les mutations sur les gènes BRAF et NRAS sont des mutations « faux sens », entraînant une activité intrinsèque des onco-protéines B-raf (BRAF) et Ras (NRAS) délivrant elle-même un message positif de prolifération cellulaire par l'intermédiaire de facteurs de transcription en aval de la voie des MAP-kinases. Les MAPK sont des protéine-kinases activées en cascade à différents étages (MAPKKK/MAPKK/MAPK) par phosphorylation successives.

Le mélanome est le type de cancer qui présente le plus d'hétérogénéité au niveau génétique et épigénétique que les autres cancers. En effet, la fréquence des mutations somatiques est comprise entre 0,1 et 300 mutations somatiques par millions de paires de bases au sein des tumeurs mélaniques.

LES MUTATIONS BRAF

Le gène BRAF ou B-Raf proto-oncogène est un gène situé sur le chromosome 7q34 et impliqué dans la voie de signalisation intracellulaire RAS/MAPK. Le gène BRAF participe, par définition, à la régulation de la croissance et de la division cellulaire. Il code pour une sérine/thréonine-kinase, appelée protéine BRAF ou B-Raf (MAPKKK) constitutive de la cascade des MAP-kinases suivantes : Ras/Raf/MEK/ERK.

En temps normal, B-Raf peut être activée par interaction directe par des petites protéines G appartenant à la famille Ras, elles-mêmes activées par des protéines adaptatrices (Grb2) avec un stimulus d'origine correspondant à un facteur de croissance mitogène se liant souvent à un récepteur à activité tyrosine-kinase. Cependant dans 50 % des mélanome, le gène BRAF est muté aboutissant à l'activation constitutive de la voie des MAP-kinases avec une protéine B-raf qui se retrouve mutée et agit de manière non contrôlée au sein de la cellule cancéreuse.

Dans le mélanome, on retrouve le plus souvent la mutation activatrice pV600E qui est une mutation ponctuelle en position 600 (la valine est substituée par l'acide glutamique) entraînant une activation substitutive de la protéine B-raf. La mutation pV600K est la deuxième mutation la plus fréquente suivie des mutations pV600R et pK600E.

LES MUTATIONS NRAS

Le gène NRAS est muté dans 30 % des mélanomes et code pour les protéines N-Ras qui régulent principalement la transcription des gènes en mettant en jeu les MAP-kinases. En effet, ces protéines qui ont une activité GTPasique, jouent un rôle important dans la transmission, vers le noyau, de signaux extracellulaires provenant de récepteurs membranaires et sont des protéines ancrées à la face interne de la membrane plasmique. Dans 90 % des cas, les mutations activatrices des protéines N-Ras dans le mélanome concernent la glutamine en position 61 : pQ61R (45 %) / pQ61K (35 %) / pQ61L / pQ61H.

Les mutations touchant la glycine en position 12 sont beaucoup plus rares et ne concernent que 5 % des mutations du gène NRAS : pG12R / pG12D / pG12A.

Par ailleurs, on peut noter que les mutations affectant les protéines N-Ras ne concernent que 25 % des mutations associées aux autres types de cancers, ce qui suggère une spécificité dans les cellules de mélanome. Les mutations NRAS sont associées à une agressivité plus grande du mélanome et à un âge plus élevé du patient (71,72).

LES MUTATIONS NF1

L'altération génétique du gène NF1 est présente dans environ 15 % des mélanomes. Le gène NF1 est un gène suppresseur de tumeur ou anti-oncogène qui régule à la baisse l'oncogène Ras par l'intermédiaire de la neurofibromine, produit du gène NF1. Les altérations génétiques de NF1 sont responsables d'une maladie monogénique neuro-cutanée que l'on appelle la neurofibromatose de type 1 et qui apparaît au cours de la petite enfance. Cette maladie se caractérise entre autres et chez tous les patients, par des symptômes évocateurs de la maladie par la présence de macules « café au lait » (CALMs) et une hyperpigmentation générale de la peau. La NF1 est aussi caractérisée par la présence de nombreuses tumeurs bénignes dérivées des cellules de Schwann qui a donné le nom à la maladie (73).

2. CLASSIFICATION HISTOPATHOLOGIQUE DU MELANOME

De manière plus générale et plus conventionnelle, on emploie les termes suivants pour désigner les stades du mélanome cutané :

Le mélanome au stade précoce ou stade I et II : les cellules cancéreuses sont présentes uniquement dans l'épiderme et n'ont pas encore franchi la jonction dermo-épidermique.

Il regroupe les stades 0, 1A, 1B, 2A, 2B et 2C.

Le mélanome au stade intermédiaire ou locorégional ou stade III : les cellules cancéreuses ont franchi la jonction dermo-épidermique et ont atteint les ganglions lymphatiques proches.

Il regroupe les stades 3A, 3B, 3C et 3D.

Le mélanome au stade avancé ou métastatique : les cellules cancéreuses ont atteint et formées des métastases à distance de la tumeur primitive.

Il regroupe le stade 4.

Stades	pT	N	M
Stade 0	pTis	N0	M0
Stade I	pT1	N0	M0
Stade IA	pT1a	N0	M0
	pT1b	N0	M0
Stade IB	pT2a	N0	M0
Stade IIA	pT2b	N0	M0
	pT3a	N0	M0
Stade IIB	pT3b	N0	M0
	pT4a	N0	M0
Stade IIC	pT4b	N0	M0
Stade III	Tout pT	N1, N2, N3	M0
Stade IIIA	pT1a, T1b, T2a	N1a, N2a	M0
Stade IIIB	pT1a, T1b, T2a	N1b, N1c, N2b	M0
	pT2b-T3a	N1, N2a, N2b	M0
Stage IIIC	pT1a, T1b, T2a, T2b, T3a	N2c, N3	M0
	pT3b, T4a	N1, N2, N3	M0
	pT4b	N1, N2	
Stade IIID	pT4b	N3	M0
Stade IV	Tout pT	Tout N	M1

Tableau 2: Classification histopathologique du mélanome cutané(74)

Le stade 0 sera ainsi un stade avec un excellent pronostic et le stade IV reste incurable à ce jour même si des progrès ont été réalisés depuis maintenant une dizaine d'années.

H. CLASSIFICATION ANATOMO-CLINIQUE DU MELANOME CUTANE.

Cette classification tente de faire la synthèse des différentes formes de mélanome rencontrées en clinique. Il n'existe donc pas un mais des mélanomes, qui se caractérisent par des profils de migration différents en fonction du type rencontré. Cette classification regroupe essentiellement 4 grandes catégories de mélanome :

1. LE MELANOME SUPERFICIEL EXTENSIF

Le mélanome superficiel extensif (MSE) est le type le plus rencontré en clinique et représente environ 70 à 80 % des cas. Il se présente au départ comme une plaque marron-brune non palpable qui s'étend d'abord horizontalement en prenant une forme irrégulière, présente une couleur inhomogène (noir, marron, incolore) avec parfois la présence de tache rouges, blanches, noires ou bleues. Il subit ensuite une deuxième phase verticale assez rapidement, s'épaissit et durcit. Ce type de mélanome est de bon pronostic, car la phase d'expansion horizontale peut durer plusieurs années, ce qui laisse une fenêtre de détection assez importante avant la phase d'expansion verticale invasive. Cette lésion apparaît le plus souvent de novo sur peau saine avec d'emblée l'apparition d'un « grain de beauté » montrant des signes évolutifs et que l'on qualifie dans la littérature de « vilain petit canard ».

On retrouve environ 50 % des mutations activatrices du gène BRAF en position V600 pour ce type de mélanome (75).



Photo 1-Mélanome superficiel extensif (76)

2. LE MELANOME NODULAIRE

Le mélanome nodulaire concerne environ 15 à 30 % de l'ensemble des mélanomes cutanés rencontrés en clinique. La principale caractéristique de ce type de mélanome explique sa dangerosité puisqu'il évolue très rapidement et n'est pas précédé d'une phase d'extension horizontale lente. De plus, son identification peut être difficile car il ne ressemble pas toujours à un grain de beauté même s'il est le plus souvent noir. En effet, il peut apparaître sous la forme d'une lésion complètement achromique ou à pigmentation partielle mais la formation rapide de nodules épais qui dépassent de la surface de la peau (polyploïde) et qui grossit doit alerter le patient et le faire consulter en urgence. L'épaississement de ces nodules peut augmenter en quelques semaines ou en quelques mois et considérablement accroître le risque de dissémination et donc les chances de guérison du cancer de la peau.

Il se manifeste habituellement sur le visage, le thorax, le dos ou les jambes et il peut s'observer sur des zones non photo-exposées (77).



Photo 2- Mélanome nodulaire (76)

3. LE MELANOME ACROLENTIGINEUX

Le mélanome acrolentigineux ou mélanome lentigineux des extrémités est assez rare puisqu'il représente en moyenne moins de 5 % des cas. Il se développe préférentiellement sur les paumes, les plantes et/ou sous les ongles sous la forme d'une bande noire. Les personnes à

peaux noires ont une susceptibilité génétique plus importante à développer ce type de mélanome, les communautés africaine, asiatique et hispanique sont donc plus touchées. Le diagnostic est difficile en raison de ses différentes localisations (76).



Photo 3- Mélanome acrolentigineux (76)

4. LE MELANOME DE DUBREUILH

Le mélanome de Dubreuilh ou mélanose de Dubreuilh concerne 10 à 15 % des cas. C'est une lésion particulière que l'on retrouve chez la personne âgée et qui se présente sous la forme d'une plaque polychrome plane, bien délimitée mais irrégulière, de couleur brun foncé ou noire avec des zones plus claires et parfois des points bleutés ou rougeâtres. Elle se développe souvent à partir d'une tumeur précancéreuse localisée *in situ*, pendant plusieurs années et que l'on appelle le lentigo malin. Le lentigo malin a une croissance lentement progressive et est assez peu invasif, mais dans 5 % des cas, la tumeur démarre sa prolifération en profondeur et on parle alors de mélanome de Dubreuilh. Cette lésion est principalement localisée sur le visage bien qu'elle puisse se développer sur d'autres zones de la peau exposées de manière chronique au soleil comme les bras ou les oreilles (76).



Photo 4- Mélanome malin de Dubreuilh (76)

5. AUTRES CATEGORIES MINEURES DE MELANOME

Il existe également d'autres types de mélanome plus rare qui ont des profils évolutifs et des caractéristiques particulières que l'on ne décrira pas ici ; il s'agit du mélanome des muqueuses, du mélanome spizoïde, du mélanome desmoplastique et du mélanome neurotrope.

E. DESCRIPTION DU MELANOME CUTANE PAR STADES

Il s'agit d'évaluer le stade d'évolution de la maladie en précisant la nature ou l'origine de la tumeur, sa taille ou son épaisseur, sa localisation et sa propagation à d'autres organes. Sa détermination est réalisée en prenant en compte les résultats des examens cliniques, paracliniques, anatomopathologiques et parfois radiologiques lorsque l'échantillon d'exérèse montre une propagation des cellules cancéreuses à distance de la tumeur primitive.

Elle permettra de préciser l'étendue du cancer et d'établir le pronostic de la maladie, mais aussi de planifier et de prévoir l'efficacité d'un traitement. Elle sera utile pour définir les

facteurs pronostiques et prédictifs de réponse aux traitements dans le but de développer une stratégie thérapeutique personnalisée aux patients.

Lorsque le diagnostic est posé, le système international préconisé par l'AJCC qui est utilisé est la classification T.N.M pour *Tumor Nodes Metastasis*. Cette classification a été mise à jour en 2017 avec la 8^e édition et permet d'établir le stade d'évolution parmi les cinq stades existants du mélanome cutané (de 0 à IV) avec ses sous-stades correspondant (A, B ou C) (tableau 3) :

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

Tableau 3- Classification TNM du mélanome de l'AJCC 8^e édition (78)

La classification T renseignant sur la taille de la tumeur primitive et la présence ou l'absence d'une ulcération déterminée sur une biopsie (tableau 4).

D'après ce tableau, l'épaisseur de la tumeur est classée en 4 niveaux (T1 à T4) et subdivisée en fonction de la présence ou non d'ulcération (a ou b). Plus le stade T est élevé, plus l'épaisseur de la tumeur primitive est importante et plus le risque de propagation vers d'autres organes est élevé et associé à un risque non négligeable de récurrence de la tumeur après traitement.

Tumeur primitive		
Catégorie T	Épaisseur (indice de Breslow) Mesure en mm*	Ulcération
TX	Breslow non évaluable (curetage)	
T0	Pas de preuve de tumeur primitive ou régression totale	
Tis (in situ)	Non applicable	
T1 T1a T1b	$\leq 1,0$ mm <0.8mm 0.8-1,0mm	Sans ulcération Avec/sans ulcération
T2 T2a T2b	$> 1,0 - 2,0$ mm > 1,0 – 2.0 mm > 1,0 – 2,0 mm	Sans ulcération Avec ulcération
T3 T3a T3b	$> 2,0 - 4,0$ mm > 2,0 – 4,0 mm > 2,0 – 4,0 mm	Sans ulcération Avec ulcération
T4 T4a T4b	$> 4,0$ mm > 4,0 mm >4,0 mm	Sans ulcération Avec ulcération

Tableau 4- Classification T du mélanome selon l'AJCC 8^e édition (78)

La classification N renseignant sur l'extension des cellules cancéreuses aux ganglions lymphatiques drainants la tumeur et permettra de déterminer le nombre de cellules cancéreuses et la présence de métastases à l'aide d'une biopsie ganglionnaire et conduiront à une gradation (N) (tableau 2). On qualifie le mélanome de « maladie locorégionale » lorsqu'on retrouve, à l'examen histopathologique, au moins un ganglion lymphatique envahi par des cellules tumorales ou lorsqu'elles sont « en transit » et se situent entre la tumeur primaire et les premiers ganglions de drainage.

Indépendamment de l'épaisseur de la tumeur et de la présence d'une ulcération, on classe l'envahissement ganglionnaire en 3 niveaux allant de N1 à N3 et subdivisés en fonction de la « détection clinique préalable ou non » c'est-à-dire en fonction de la détection de métastase apparente cliniquement ou à l'imagerie et découverte lors de la biopsie d'exérèse du ganglion.

Les métastases en transit correspondent aux cellules cancéreuses ayant quittés la tumeur primaire mais n'ayant pas encore atteint les ganglions lymphatiques. Les métastases satellites ou nodules satellites sont des groupes de cellules cancéreuses qui se trouvent à moins de 2 cm de la tumeur initiale. Elles sont classées N1c lorsqu'elles sont isolées. En revanche, lorsqu'elles sont associées à un ou plusieurs ganglions envahis, elles sont classées respectivement en N2c et N3c.

Nombre de ganglions lymphatiques envahis		
Catégorie N	Nombres de ganglions régionaux atteints (N+)	Métastases en transit, satellites ou microsattellites
NX	Non évaluable	Non
N0	Absence de métastase	Non
N1		
N1a	1 N+ non clinique	Non
N1b	1 N + non clinique	Non
N1c	Absence de métastase	Oui

N2		
N2a	2 à 3N+ non clinique	Non
N2b		Non
N2c	2 à 3N+ dont 1 clinique 1 N+	Oui
N3		
N3a	≥ 4 N+ non clinique	Non
N3b		Non
N3c	≥ 4 N+ dont 1 clinique ≥ 2 N+	Oui

Tableau 5- Classification N du mélanome cutané selon la classification AJCC 8^eédition (78)

La classification M renseignant sur l'absence ou la présence de métastases à distance, leur localisation, leur taille, leur nombre et leur localisation. Elle correspond au stade IV de la maladie, on qualifie ce stade de « maladie métastatique » (tableau 6).

Localisation métastatique à distance		
Classification M	Site anatomique	Dosage des LDH
M0	Pas de métastase à distance	Non applicable
M1	Métastase(s) à distance	
M1a M1a (0) M1a (1)	Peau, tissus mous et/ou ganglions non régionaux	Normal (0) Elevé (1)
M1b M1b (0)	Métastase(s) pulmonaire(s) avec/sans autre site M1a	Normal

M1b (1)		Elevé
M1c	Métastase(s) viscérale(s) non dans le SNC*	
M1c (0)	avec/sans autre site M1a ou M1b	Normal
M1c (1)		Elevé
M1d	Métastase(s) dans le SNC avec/sans autre site	
M1d (0)	M1a, M1b ou M1c	Normal
M1d (1)		Elevé

Tableau 6- Classification M du mélanome cutané selon la classification AJCC 2017 (31)

III. TRAITEMENTS

Une fois le diagnostic du MC posé, le choix du traitement s'effectue en fonction des caractéristiques du mélanome cutané et est adapté individuellement pour chaque patient. Ce choix dépend du stade (degré d'extension en profondeur ou vers d'autres tissus), de sa vitesse d'expansion, de son type histologique, de la localisation des métastases et des facteurs liés aux patients (son âge, ses antécédents médicaux...). En plus de ces critères, les mutations du gène BRAF guident le choix sur les thérapies ciblées.

En fonction de ces différents éléments et sur la base des recommandations établies par les sociétés savantes, la prise en charge du cancer de la peau et la mise en place du traitement relève de plusieurs spécialistes (dermatologue, oncologue, radiothérapeute, anatomo-pathologiste, chirurgien...) qui se regroupent en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) à l'hôpital pour discuter et proposer le meilleur traitement individualisé pour le patient. Les RCP aboutissent à la rédaction d'un document appelé « plan personnalisée de soin » (PPS) remis au patient avant la prise en charge thérapeutique de la maladie (stade IIIc et IV).

Les RCP se déroulent dans un établissement de santé ou au sein d'un réseau de cancérologie pour tous les patients pris en charge pour le cancer et ont été mis en place conformément aux objectifs du plan cancer en 2003.

Notons que depuis 2011, l'arrivée de traitements innovants a fait émerger un peu d'espoir chez les oncologues et surtout pour les patients atteints de mélanome au stade métastatique. En effet, avant l'arrivée de ces nouveaux traitements, l'espérance de vie d'un patient était de moins d'un an. Ces nouveaux médicaments sont apparus d'abord avec l'immunothérapie puis les thérapies ciblées. L'efficacité de ces traitements a permis d'améliorer modestement le pronostic des patients avec un taux de survie à un an de plus de 70 % et presque la moitié des patients encore en vie cinq ans après le diagnostic(79). Récemment, les patients atteints de mélanomes IIIA/B/C/D ou stade IV complètement résecués sont éligibles en situation adjuvante et encore plus récemment en situation néoadjuvante.

Nous aborderons tout d'abord dans ce chapitre, les traitements du mélanome au stade précoce et locorégional puis des traitements adjuvants indiqués dans le mélanome métastatique résecués pour terminer sur la prise en charge du mélanome au stade avancée non résecable. Notons que la chirurgie lorsqu'elle est possible, reste l'option de choix quel que soit le stade du mélanome.

A. FORMES PRECOCES ET LOCOREGIONALES.

Les mélanomes au stade précoce sont les mélanomes cutanés qui ne présentent pas de métastases à distance mais dont la propagation se limite aux ganglions à proximité du mélanome. Ils concernent les mélanomes aux stades I, II et III a/b et représentent 72,8 % de l'ensemble des mélanomes traités en France depuis 2012 ¹⁹. La chirurgie est le gold standard et peut être accompagnée d'un traitement adjuvant pour limiter les risques de récurrences après la chirurgie pour les mélanomes à haut risque de récurrences ultérieures.

1. LA CHIRURGIE D'EXERÈSE

Le traitement chirurgical est le traitement de référence et est souvent le seul traitement nécessaire sans avoir recours à un traitement adjuvant. Il concerne les atteintes cutanées résécables ce qui suppose l'existence d'une localisation superficielle du mélanome (stades I et II) avec la possibilité que les cellules cancéreuses aient atteint les ganglions lymphatiques à proximité de la tumeur primaire (stade III). La chirurgie a pour objectif de retirer le mélanome dans sa totalité. Le type de chirurgie dépendra de la topographie et de la profondeur de la lésion.

Exérèse de la tumeur primaire

L'exérèse de la lésion primaire est le traitement curatif du mélanome *in situ* et pratiquée en deux temps opératoire par le spécialiste. D'abord, le chirurgien pratique une exérèse diagnostique (sans marge) sous anesthésie locale permettant d'enlever la tumeur puis de confirmer le diagnostic du mélanome après l'analyse anatomopathologique de la biopsie. Cet examen est effectué au microscope et permettra de mesurer l'épaisseur de la tumeur et de déterminer si des cellules cancéreuses sont susceptibles d'être restées en place (existence de cellules tumorales dans la zone de section), auquel cas, une exérèse élargie sera réalisée dans un but thérapeutique. Lorsqu'une reprise chirurgicale est décidée, les chirurgiens effectuent une recherche du ganglion sentinelle, nous y reviendrons dans les paragraphes suivants.

L'exérèse élargie est effectuée en règle générale sous anesthésie local et nécessite le plus souvent une hospitalisation ambulatoire. Cette chirurgie permet d'enlever une bande plus ou moins large de tissu sain autour de la cicatrice formée lors de la première intervention et que l'on appelle la marge d'exérèse. La marge d'exérèse est la distance minimum de sécurité autour de la tumeur pour s'assurer du retrait total des cellules malignes. Cette marge, que l'on pourrait qualifier de « sécurité », permet de réduire le plus possible les risques de récidives locale et à distance du cancer.

La détermination de celle-ci dépend de la profondeur de l'infiltration du mélanome et de sa localisation, ainsi, les marges d'exérèse recommandées (tableau 6).

Indice de Breslow en mm	Marge d'exérèse en cm
<i>In situ</i>	0,5
0,1 – 1,0	1,0
1,1 – 2,0	1,0 à 2,0
> 2,0	2,0

Tableau 5: Marges d'exérèses recommandées en fonction de la profondeur de la tumeur primitive (80)

Il n'y a désormais plus d'indication pour effectuer des marges d'exérèse supérieur à 2 cm car au-delà, aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré sur le risque de récidive locale.

La chirurgie d'exérèse est de plus en plus pratiquée en un seul temps opératoire grâce à l'Echographie Haute Fréquence (EHF) qui a montré une bonne corrélation de la mesure de l'épaisseur de la tumeur avec l'analyse histologique. Parfois, une chirurgie micrographique de Mohs peut être réalisée permettant d'exciser par étape successif les bords des tissus envahis pendant la chirurgie.

Au stade I après ablation de la tumeur, la prise en charge est la surveillance à vie tous les ans par un dermatologue.

Exérèse du ganglion sentinelle

L'exérèse du ganglion sentinelle consiste à retirer le ou les ganglions lymphatiques localisés à proximité de la zone de drainage du mélanome qui ont été envahis par des cellules tumorales provenant de la tumeur primaire et vers le cancer est le plus susceptible de se propager. La technique du ganglion sentinelle dans le mélanome cutané est devenue une pratique courante, simple et peu invasive. Une scintigraphie ganglionnaire précède le geste opératoire.

L'exérèse du ganglion sentinelle est indiquée systématiquement dans le mélanome à haut risque d'évolution au stade IB (indice de Breslow > 1 mm ou entre 0,8-1,0mm avec d'autres facteurs de mauvais pronostic comme l'ulcération ou un index mitotique > 1/mm²) ou stade II.

Le principe du ganglion sentinelle repose sur le fait que la progression des cellules tumorales dans le système lymphatique se fait de manière ordonnée tout au long des relais ganglionnaires. Le premier relais ganglionnaire drainant les cellules cancéreuses se situe au regard du territoire cutané de la tumeur primaire et correspond à ce que l'on appelle « le ganglion sentinelle ».

Dans le mélanome cutané, l'atteinte ganglionnaire peut se situer au niveau axillaire, inguinal ou cervical en fonction de la localisation du mélanome. Ainsi, si on ne retrouve pas de cellules tumorales dans le premier relais ganglionnaire, le risque de trouver histologiquement des « micro-métastases » dans les relais ganglionnaires « en amont » est faible.

D'après la publication de deux études prospectives randomisées multicentriques récentes, la biopsie du ganglion sentinelle n'a pas de bénéfice thérapeutique en termes de survie globale. En effet, il n'a pas pu être montré qu'un curage ganglionnaire complet et complémentaire au geste d'exérèse de la tumeur primaire après détection d'un « ganglion sentinelle positif » permettait d'améliorer la survie par rapport à une surveillance clinique simple et échographique (81,82). En d'autres termes, la découverte d'un ganglion sentinelle positif n'entraîne plus systématiquement le retrait de l'ensemble de la chaîne ganglionnaire.

En revanche, ce curage semblerait raisonnable en cas d'atteinte massive du ganglion sentinelle et de plusieurs ganglions et/ou la présence de facteurs de mauvais pronostic du mélanome primitif. Cette décision doit faire l'objet d'une concertation en RCP. Cependant, la présence d'un envahissement ganglionnaire est un élément pronostique majeur dans le mélanome cutané, puisqu'il semble être corrélé avec le risque de progression de la maladie. La biopsie du ganglion sentinelle permet de procéder à une stadification du mélanome cutané après son examen anatomopathologique.

Ainsi, le curage ganglionnaire ne fait plus partie de l'arsenal thérapeutique et cette pratique a été abandonnée dans la majorité des cas. Cependant, la biopsie du ganglion sentinelle reste utilisée dans le cadre d'essais cliniques en cas de ganglion sentinelle positif /stade III et permet de regrouper les patients dans des groupes homogènes chez qui l'on peut proposer des nouvelles thérapeutiques adjuvantes ce qui permettra sans doute d'élargir son indication. La biopsie du ganglion sentinelle est un outil pronostic utile pour identifier les patients susceptibles de bénéficier d'un éventuel traitement adjuvant à la chirurgie en RCP.

2. L'INTERFERON ALPHA-2A

Dans certain cas, notamment au stade II du mélanome cutané (voire au stade III a), la chirurgie peut être accompagnée, après rémission, d'une immunochimiothérapie anticancéreuse adjuvante par interféron alpha-2a (pégylé ou non) qui est le traitement de référence depuis le début des années 90. Il a pour objectif principal l'élimination des micro-métastases après la chirurgie d'exérèse et est indiqué lorsqu'il existe un risque de rechute important (Breslow > 1,5 millimètres avec ou sans atteintes ganglionnaires)(83). Ce traitement peut se faire soit avec un schéma d'administration classique de 1,5 à 3 MUI d'interféron trois fois par semaine par voie sous-cutanée durant 18 mois soit à haut dosage durant 48 semaines (20 MUI/m² cinq jours par semaine pendant 1 mois puis 10 MUI/m² trois jours par semaine)(84) (85).

Le mécanisme de l'activité antitumorale des interférons n'est pas connu avec précision mais il a été observé que son signal induit par exemple, l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire dans des cellules d'adénocarcinome du côlon humain (cellules HT 29) (83). Les interférons ont des effets antiprolifératifs et immunomodulateurs ce qui explique vraisemblablement leur efficacité relative dans le mélanome cutané non métastatique.

Ils sont en revanche responsables de nombreux et importants effets indésirables, les plus fréquents étant une asthénie générale, un syndrome pseudo-grippal, une dépression et une toxicité hématologique. Ces effets peuvent apparaître plusieurs heures après la dernière injection pour certains (fièvre, maux de tête, myalgies...) ou quelques semaines voire plusieurs mois après le début du traitement surtout à hautes doses (troubles psychiatriques) (83).

3. LA RADIOTHERAPIE EXTERNE

De manière générale, la radiothérapie est très peu utilisée dans le mélanome cutané surtout au stade précoce. Elle est indiquée à ces stades dans les situations où il n'est plus possible de continuer la chirurgie principalement à cause de la localisation de la lésion (tête et/ou cou) car on observe encore des cellules cancéreuses dans la zone de section chirurgicale. La radiothérapie peut aussi être indiquée au stade IIC et dans le mélanome desmoplastique.

Le traitement par la radiothérapie à un effet locorégional c'est-à-dire un effet sur la tumeur primaire et sur l'extension ganglionnaire des cellules cancéreuses. Il peut être proposée en traitement post opératoire, dans le but de compléter l'opération chirurgicale, en détruisant les cellules cancéreuses résiduelles qui pourraient être encore présentes au niveau du site opératoire et beaucoup plus rarement en monothérapie.

Le choix de ce traitement ainsi que le type de radiothérapie utilisée est décidé en RCP et sa mise en œuvre débutera par une consultation initiale avec le radiothérapeute.

B. FORMES AVANCEES ET METASTASIQUES HORS METASTASES CEREBRALES

Le traitement médicamenteux des formes avancées et métastatiques au stade III inopérable et IV reposait classiquement sur des molécules cytotoxiques classiques alkylantes comme la dacarbazine (DETICENE[®]) et les nitrosourées avec la fotémustine (MUPHORAN[®]), jusqu'au début des années 2000. Aujourd'hui, la place de la chimiothérapie est restreinte en raison d'une réévaluation récente de ces molécules par la Haute Autorité de Santé (HAS) qui a jugé leur SMR et l'ASMR insuffisant/modéré et inexistant dans la prise en charge du mélanome au stade avancé par rapport aux immunothérapies et thérapies ciblées (86).

La prise en charge du mélanome au stade métastatique dépend du statut mutationnel BRAF et de l'existence de métastases cérébrales.

1. ABSENCE DE MUTATION BRAF V600

L'IMMUNOTHERAPIE

L'immunothérapie ou les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire dans le cancer est une approche thérapeutique récente qui consiste à stimuler les cellules immunitaires ou en tout cas à « rééduquer » le système immunitaire du patient malade dans le but de reconnaître et de détruire les cellules cancéreuses.

Dans le mélanome cutané au stade avancé, le microenvironnement tumoral est essentiellement immunosuppresseur. En effet, certains antigènes tumoraux immunogènes ne sont plus exprimés par les cellules cancéreuses mélanocytaires et certaines d'entre elles échappent donc à la surveillance du système immunitaire. Plus ingénieux, ces cellules cancéreuses expriment même de nouvelles protéines à leur surface reconnues par nos cellules immunitaires comme des protéines « du soi », appelées points de contrôle immunitaire ou « checkpoints immunitaires ». Cette « stratégie », mise en place par les cellules cancéreuses induit une voie de signalisation spécifique des points de contrôle après liaison ligand/récepteur aboutissant à une régulation négative de l'activation des cellules immunitaires. De ce fait, ces protéines sont capables de guider la réponse des cellules immunitaires soit vers une réponse efficace aboutissant à l'élimination de la tumeur, soit vers une « non réponse », ce qui permet aux cellules cancéreuses de se développer. Dans le mélanome, les chercheurs ont identifié deux voies de signalisation des points de contrôle immunitaire. D'une part, le ligand CTLA-4 (point de contrôle), présent à la surface des lymphocytes T, contribue à leur fonction d'inhibition, en entrant en compétition avec CD28 (co-stimulateur du récepteur TCR) qui reconnaît des molécules stimulatrices exprimées par les CPA (CD80 et CD86) au niveau ganglionnaire et qui permet, avec deux autres signaux effecteurs (reconnaissance de l'antigène et le signal cytokinique), d'activer les lymphocytes T complètement et de proliférer. D'autre part, le récepteur PD-1, exprimé à la surface des cellules cancéreuses mélanocytaires, se lie au récepteur PD1 et B7.1 présent à la surface des lymphocytes T au niveau des tissus périphériques, conduisant à l'inactivation de ceux-ci. La liaison de PD-L1 et CLAA-4 à leurs récepteurs constitue donc une cible thérapeutique intéressante dans le mélanome. En effet, le blocage de ces récepteurs par des anticorps monoclonaux permet de lever les mécanismes d'inhibition du système immunitaire induits par la tumeur. Ces anticorps monoclonaux sont des immunomodulateurs et permettent ainsi de stimuler ou de freiner la réponse immunitaire en fonction des mécanismes mis en jeu dans le microenvironnement tumoral.

L'immunothérapie est efficace chez 50 % des patients mais des mécanismes de résistance aboutissent à une rechute de l'autre moitié des patients traités.

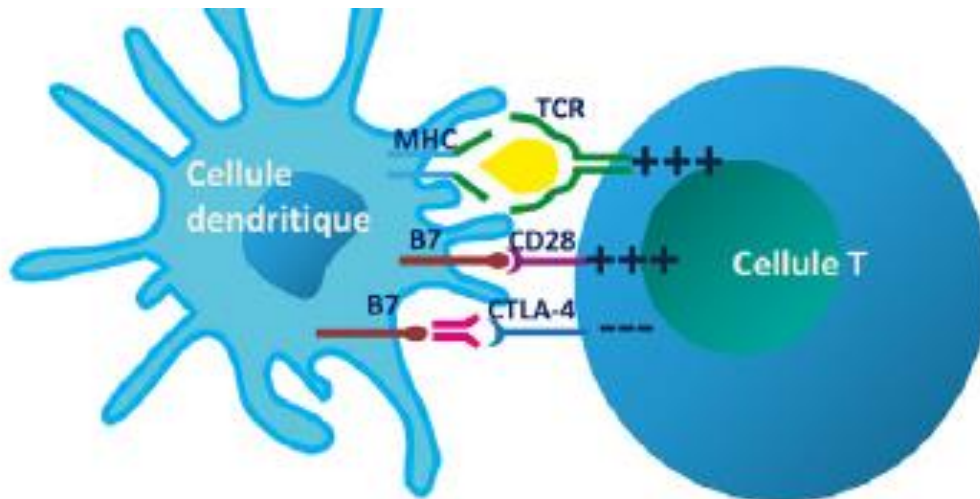
L'immunothérapie dans le mélanome ne fait pas partie des traitements disponibles en officine de ville car l'administration de ces molécules et leur condition de mise en œuvre (RCP, PPS) sont réservées au cadre hospitalier strict.

L'ipilimumab

L'ipilimumab (YERVOY[®]) est le premier anticorps monoclonal à avoir fait son apparition sur le marché dans le mélanome (AMM obtenue en 2011) et à avoir révolutionné la prise en charge du mélanome au stade avancé. Cette immunothérapie est un anticorps monoclonal anti-CTLA-4, ciblant par définition le ligand CTLA-4.

Dans le cadre de son AMM, l'ipilimumab est indiqué en monothérapie ou en association avec le nivolumab dans le mélanome métastatique non résecable en première ligne de traitement chez les patients âgés de plus de 12 ans(87). En pratique, l'ipilimumab n'est déjà plus utilisé en monothérapie et vient comme alternative thérapeutique en association avec le nivolumab lorsqu'un anti-PD1 est contre-indiqué.

Le mécanisme d'action de l'ipilimumab consiste à bloquer l'antigène CTLA-4 exprimé constitutivement et spécifiquement à la surface des lymphocytes T cytotoxiques agissant comme frein physiologique du système immunitaire, conduisant à un arrêt de la prolifération et de l'activation des lymphocytes T. Le blocage de CTLA-4 par cet anticorps monoclonal permet alors de lever ce blocage et permet aux lymphocytes T de proliférer et de s'activer. Une fois activées, les lymphocytes T circuleront et migreront à la recherche des mélanocytes cancéreux porteurs de l'antigène présenté par la CPA (figure 8).



Blocage CTLA-4

Figure 8 - Blocage de CTLA-4 par l'ipilimumab dans les ganglions lymphatiques (site EDIMARK SANTE).

Cette figure montre quelques régulateurs pro- et anti-tumoraux modulant la réponse des lymphocytes en phase initiale dans un ganglion lymphatique. On remarque que l'antigène CTLA-4 est un régulateur négatif de l'activation des lymphocytes T ayant une affinité plus forte que le CD28 pour B7 des CPA (cellule dendritique). Les lymphocytes T deviennent alors inactifs.

L'ipilimumab, représenté en rose sur la figure 8, se loge entre CTLA-4 et B7 et prévient ainsi l'inhibition lymphocytaire T.

Les effets indésirables observés sont liés au mécanisme d'action des immunothérapies et sont immunologiques. En effet, la réactivation des lymphocytes n'est pas dirigée spécifiquement contre les cellules cancéreuses et cela va affecter plusieurs organes. Les effets indésirables les plus fréquents sont cutanés (éruption cutanée sévère ou prurit généralisé), gastro-intestinaux (diarrhées et hémorragie gastro-intestinale), hépatiques (élévation importante des ALAT et ASAT) et endocriniens (hypophysite et thyroïdite) (87).

Il n'y a pas d'interaction médicamenteuse pharmacocinétique avec l'ipilimumab car, par définition, c'est un anticorps monoclonal ; ces traitements ne sont pas métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 ou d'autres enzymes métabolisant les médicaments en règle générale. On peut cependant noter que l'utilisation d'une corticothérapie systémique peut

interférer avec l'efficacité de l'ipilimumab et l'administration concomitante avec un anticoagulant peut augmenter le risque d'hémorragie digestive.

Le nivolumab et le pembrolizumab

Le nivolumab (OPDIVO[®]) et le pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) sont les molécules de référence en première ligne dans le mélanome au stade métastatique (stades III inopérable et IV).

Les anti-PD-1 sont indiqués entre autres, dans le mélanome avancé non résecable, en monothérapie (mélanome métastatique hors métastases cérébrales) ou en traitement adjuvant après résection complète au stade III en première ligne de traitement chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans. Il existe sur le marché deux anticorps monoclonaux humains pouvant être utilisés en monothérapie dans le mélanome cutané, il s'agit du nivolumab (OPDIVO[®]) et du pembrolizumab (KEYTRUDA[®]). Ces deux anticorps monoclonaux ciblent le récepteur PD-1 et empêchent sa liaison avec ses ligands PDL-1 et PDL-2 (figure 12). Les anti-PD-1 permettent ainsi de restaurer l'activation des lymphocytes T et leur activité cytotoxique à un effet antitumorale en périphérie de la tumeur.

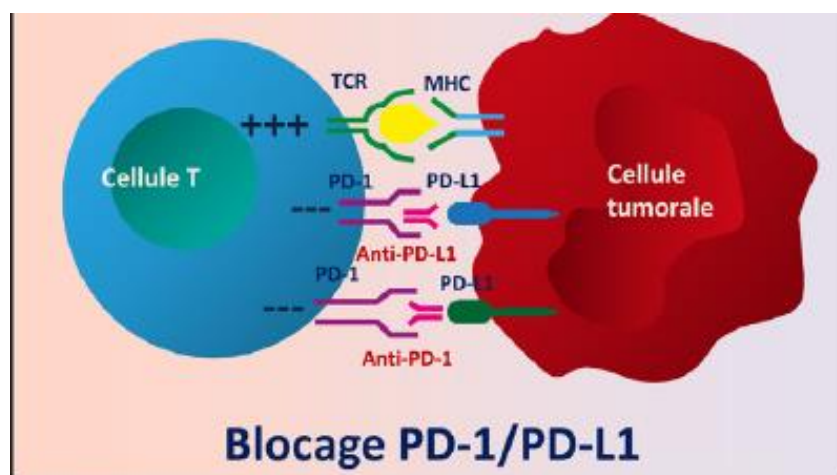


Figure 9 - Mécanisme d'action des anti-PD-1 (source EDIMARK SANTE).

Ces médicaments sont administrés respectivement en perfusion intraveineuse en monothérapie toutes les 2 semaines et toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie.

Ces molécules ont montré un gain d'efficacité supérieur en termes de survie globale et sans progression par rapport à l'ipilimumab et la chimiothérapie conventionnelle (études KEYNOTE-001, KEYNOTE-006). Les anti-PD1 sont associés à des taux de réponse supérieurs à 30% et à des durées de réponse prolongées (88).

Association nivolumab et ipilimumab

En parallèle, la combithérapie nivolumab (1 mg/kg) et ipilimumab (3 mg/kg) en comparaison avec la monothérapie par nivolumab seul à la monothérapie par ipilimumab dans le mélanome avancé en première ligne de traitement reste le traitement le plus efficace mais avec une toxicité importante ce qui limite son utilisation(89). C'est pourquoi cette association est réservée aux patients en bon état général avec peu de comorbidités, un taux de LDH élevé et avec une évolution rapide du cancer. Des facteurs prédictifs et pronostics sont en cours d'évaluation afin de définir la prise en charge thérapeutique la mieux adaptés pour chaque patient.

2. PRESENCE DE MUTATION BRAF V600

Une équipe de chercheurs américains ont identifié et publié dans la revue *Nature* en 2002, une mutation particulièrement fréquente chez les sujets atteints de mélanome métastatique : la mutation V600, située sur le gène qui code pour la protéine B-raf et retrouvée dans 40 à 50 % des mélanomes contre moins de 10 % dans les autres cancers (71,90,91). Par la suite, parmi ces mutations en position 600, on relèvera que la mutation V600E (valine substituée par l'acide glutamique) est présente dans plus de 90 % des cas. Ainsi, le ciblage pharmacologique de la protéine B-raf a abouti à l'émergence d'une classe de médicament anticancéreux en 2011, que l'on appelle les inhibiteurs des protéines- kinases.

Dans notre pays, la réalisation d'un génotypage des échantillons tumoraux (tumeur primaire, métastase ou ganglion) à la recherche du statut mutationnel BRAF est effectuée en routine par des plates-formes de recherches hospitalières de génétique moléculaire des cancers mises en place par l'INCa. Ce génotypage est systématique avant la mise sous traitement du fait de leur importance pronostic et de l'intérêt de telles informations dans la décision thérapeutique.

LES THERAPIES CIBLEES

Les thérapies ciblées ou inhibiteurs de tyrosine kinase interfèrent et bloquent très précisément la ou les protéines mutées retrouvées au sein du mélanocyte cancéreux, le but étant de freiner ou de bloquer sa croissance ou sa propagation à d'autres organes. Ces mutations sont la conséquence d'une accumulation d'erreurs au sein de l'ADN de la cellule cancéreuse mélanocytaire aboutissant à leur multiplication anarchique et au développement de la tumeur primaire dans l'épiderme dans un premier temps. Avec l'émergence de l'utilisation de cette nouvelle classe thérapeutique dans le traitement du mélanome cutané, il est désormais possible d'apporter aux patients des traitements « personnalisés » par rapport à la chimiothérapie conventionnelle (dacarbazine) tombée aujourd'hui en désuétude. Comme nous l'avons vu précédemment, la thérapie ciblée concerne environ 50 % des patients atteints de mélanome métastatique car la mutation somatique BRAF est retrouvée dans la moitié des tumeurs mélaniques.

Par rapport à l'immunothérapie, les inhibiteurs de tyrosine kinase permettent un délai de réponse plus rapide mais dont l'efficacité peut s'essouffler plus rapidement à cause de différents mécanismes de résistance aux traitements (mutation, surexpression de la cible, modulation du micro-environnement tumoral...).

Dans le mélanome cutané muté BRAF au stade métastatique, le traitement de première intention est l'association d'inhibiteurs de BRAF (ZELBORAF® : vémurafénib (2012) ; TAFINLAR® : dabrafénib (2013) ; BRAFTOVI® : encorafénib (2020) et de MEK (MEKINIST® : tramétinib (2014) ; COTELLIC® : cobimétinib (2015) ; MEKTOVI® : binimétinib (2019)).

Ces médicaments sont toujours recommandés en association avec l'utilisation d'une bithérapie ciblée anti-B-raf/anti-Mek : vémurafénib + cobimétinib ; dabrafénib + tramétinib et l'association la plus récente avec encorafénib + binimétinib. Ces associations permettent

d'avoir une activité anti-tumorale accrue dans le temps et de diminuer les résistances et donc d'être préférées à une monothérapie. Ces combithérapies permettent de prolonger la vie de 60 % des patients éligibles mais malheureusement, encore 80 % d'entre eux décèdent (79).

La supériorité de la nouvelle association encorafénib et binimétinib offre un gain de survie sans progression de 7,6 mois en valeur absolue par rapport à la monothérapie avec vémurafénib. Cette association offre un très bon profil de tolérance puisque les effets indésirables graves n'étaient que très peu observés (92).

Ces molécules de thérapie ciblée sont aujourd'hui disponibles en officine de ville (et à l'hôpital) et sont des médicaments anticancéreux pris par voie orale tous les jours et plusieurs fois par jours par les patients atteints de mélanome au stade avancé non résecable porteur d'une mutation BRAF V600. La prescription des inhibiteurs de tyrosine kinase est réservée aux oncologues et elle s'effectue sur une ordonnance hospitalière avec une surveillance particulière pendant le traitement selon les modalités établies par l'AMM du médicament.

Le pharmacien doit aujourd'hui renouveler ses connaissances sur ces nouveaux traitements de chimiothérapie orale anticancéreuse. En effet, du fait du développement rapide des chimiothérapies anticancéreuses orales, de leur complexité d'utilisation et des nombreux effets indésirables, son rôle apparaît déterminant pour s'assurer de l'observance thérapeutique du patient, pour apporter des explications et conseils nécessaires notamment sur les modalités d'administration, de renseigner sur de potentielles interactions médicamenteuses et de déclarer tout effet indésirable suspecté.

C. TRAITEMENT ADJUVANT AU STADE AVANCE

De façon générale, les traitements adjuvants sont des traitements administrés après la chirurgie et mis en place pour diminuer le risque de récurrence locale ou métastatique du cancer, lorsqu'il existe une rechute importante, c'est-à-dire une réapparition des cellules cancéreuses au même endroit ou dans une autre région du corps. Ces traitements peuvent également être instaurés lorsque les médecins ne sont pas certains d'avoir éliminé la totalité des cellules cancéreuses lors du précédent traitement par chirurgie.

Dans le mélanome au stade métastatique, le traitement adjuvant a pour objectif principal de prévenir le risque de rechute et d'augmenter la survie globale des patients sur le long terme.

Ces traitements adjuvants s'adressent aujourd'hui à des patients de stade III ou IV réséqués c'est-à-dire au stade métastatique et sont tout à fait intégrés aux recommandations européennes. Le statut mutationnel BRAF devra être connu avant l'instauration du traitement.

L'immunothérapie anti-CTLA4, l'interféron ou la thérapie ciblée anti-BRAF en monothérapie ne sont pas recommandés en raison d'un mauvais rapport bénéfice/risque. Par exemple, le nivolumab a montré un gain significatif en terme de survie sans récurrence à 12 mois par rapport à l'ipilimumab, avec un profil de tolérance beaucoup plus acceptable concernant les effets indésirables de haut niveau, sans entraîner de décès dans le groupe nivolumab(93). De plus, l'association du nivolumab avec l'ipilimumab a amélioré la survie globale des patients traités en situation adjuvante(94).

Une combithérapie avec dabrafenib et trametinib a obtenu également une AMM en situation adjuvante chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600 dans le mélanome métastatique pendant un an. Cette association a prouvé son efficacité sur la réduction du risque de récurrence et de métastases à distance versus placebo (95).

D. TRAITEMENT NEOADJUVANT

Des études de petite ampleur, notamment une étude publiée dans *Nature medicine*, évaluant une combithérapie anti-PD1 et anti-CTLA4 (nivolumab et ipilimumab) en situation néoadjuvante (deux cycles avant chirurgie et deux cycles après chirurgie) par rapport à une situation adjuvante (quatre cycles après chirurgie), ont montré un taux de réponses majeurs sur le plan clinique, immunologique et histologique. Cependant, la toxicité était également majeure dans les deux groupes de comparaison (96).

L'immunothérapie en situation néoadjuvante a été validée dans une étude rétrospective incluant 23 patients atteints d'un mélanome de stade III. Sur les 7 patients avec un mélanome non opérable initialement, 5 patients ont pu bénéficier de la chirurgie après traitement néoadjuvant. L'estimation de la survie globale à 5 ans était de 84 % et un quart des patients ont obtenu une réponse clinique complète (97). Cette étude semble montrer que l'approche

néoadjuvante est prometteuse et qu'elle doit continuer d'être évaluée pour optimiser le schéma thérapeutique dans cette situation.

E. FORMES AVANCEES ET METASTASIQUES AVEC METASTASES CEREBRALES

Le traitement des sites cérébraux se fait systématiquement par l'association d'un traitement systémique (immunothérapie ou thérapie ciblée) à la radiothérapie stéréotaxique. Cette technique d'irradiation a été initialement développée pour les tumeurs cérébrales mais elle peut aussi l'être pour traiter les métastases extra-crâniennes dans le mélanome. Une étude récente américaine incluant 262 patients avec métastases cérébrales de mélanome, publiée dans *l'European Journal of Cancer*, a montré que cette technique était associée à une réduction significative de 40 % du risque de décès en traitant concomitamment ces patients avec une thérapie systémique (98).

Deux autres études évaluant la combithérapie nivolumab et ipilimumab ont montré une efficacité majeure avec des taux de réponse intracrânienne de 57 % et 46 % et extra-crânienne de 56 % et 57 % respectivement (99,100).

F. PERSPECTIVES DE RECHERCHE ET DE DEVELOPPEMENT.

Des progrès sont encore nécessaires afin d'améliorer le pronostic des patients au stade avancé car 40 à 60 % des patients ne répondent pas à l'immunothérapie et décèdent dans les 5 ans suivant le début du traitement. De nombreux mécanismes cellulaires complexes à la fois génétiques mais aussi adaptatifs sont à l'origine de ces résistances. La caractérisation de ces mécanismes et l'identification de biomarqueurs tumoraux de résistance mais aussi de sensibilité, sont des éléments importants qui permettraient de définir des facteurs pronostiques et prédictifs pour apporter un traitement personnalisé aux patients métastatiques.

Par exemple, des chercheurs français ont mis en évidence que le complexe d'initiation de la traduction eucaryote elf4F, était impliqué dans la régulation de l'expression tumorale de PD-L1 qui est un biomarqueur potentiel d'efficacité à l'immunothérapie. Ainsi, la formation de ce complexe est corrélée à la réponse de l'immunothérapie dans le mélanome humain. Cette étude montre également qu'en ciblant le complexe elf4F dans les cellules cancéreuses

(inhibition pharmacologique d'elf4F), on apporte un puissant effet antitumoral mimant l'effet d'une immunothérapie (101).

Autre exemple, des chercheurs ont identifié un nouveau mécanisme de résistance adaptatif des cellules cancéreuses leur permettant de se reprogrammer pour s'adapter à l'immunothérapie que l'on appelle « la plasticité cellulaire ». En effet, ces travaux montrent que les cellules de mélanome présentent des altérations du métabolisme des sphingolipides contribuant à la résistance au traitement. Par conséquent, en faisant exprimer une enzyme spécifique (la sphingomyélinase neutre 2) impliquée dans le métabolisme de ces lipides, l'expression de cette enzyme dans les biopsies tumorales est associée à un bon pronostic (102).

De plus, de nombreuses études sont en cours pour développer de nouvelles molécules en monothérapie ou en association avec les traitements systémiques pour moduler la réponse immunitaire antitumorale. Enfin, d'autres médicaments dits de « thérapie innovante » sont en cours d'évaluation combinant à la fois la thérapie cellulaire et la thérapie génique et deviendront peut-être le nouvel espoir pour guérir davantage les patients au stade métastatique.

Dans ce chapitre, nous citerons brièvement quelques études montrant que la recherche avance en ce sens.

Les différentes stratégies de thérapie génique et/ou cellulaire dans le mélanome :

Il existe sur le marché une immunothérapie locale ou virothérapie oncolytique qui est un produit de thérapie génique *in vivo* développée par le laboratoire Amgen et commercialisée sous le nom d'IMLYGIC® dont le principe actif est le talimogène laherparepvec. Cette toute première immunothérapie locale indiquée dans le mélanome peut être administré directement par injection au sein des tumeurs chez les patients adultes présentant un mélanome inopérable (stades IIIB, IIIC et IVM1a) avec métastases locorégionales ou à distances mais sans localisation profonde, c'est-à-dire sans métastases au niveau osseux, pulmonaire, cérébrale ou viscéral. Ce médicament est injecté directement dans la tumeur et permet l'administration d'un virus *Herpes simplex* de type 1, modifié génétiquement de

manière à se répliquer efficacement dans les tumeurs et à produire la protéine humaine GM-CSF stimulant les réponses immunitaires. Ce médicament provoque la mort des cellules tumorales par voie lytique ainsi que la libération des antigènes tumoraux et de GM-CSF, stimulant ainsi une réponse immunitaire antitumorale systémique (103).

L'*European Medicines Agency* (EMA) a approuvé son utilisation en 2015.

Les « CAR-T cells » (*Chimeric Antigen Receptor*) sont des cellules génétiquement modifiées et possédant de nouvelles propriétés thérapeutiques permettant de détruire spécifiquement les cellules cancéreuses. Ce sont des médicaments innovants associant la thérapie génique avec la thérapie cellulaire, et correspondent plus précisément à une immunothérapie anticancéreuse constituée de cellules T autologues génétiquement modifiées, grâce à un vecteur viral de manière à leur conférer une efficacité antitumorale codant pour un récepteur chimérique reconnaissant spécifiquement l'antigène de la tumeur. Dans le mélanome, l'antigène gp 100 semble être une cible intéressante (104) dans le développement de ce protocole mais d'autres antigènes devront être identifiés pour optimiser l'efficacité des cellules CAR-T pour éviter un échappement thérapeutique dû parfois, à l'arrêt de l'expression de l'antigène par les cellules cancéreuses rendant les lymphocyte T CAR incapables de les reconnaître et de les éliminer.

Il existe aussi des thérapies ciblées anti-KIT comme l'imatinib (GLIVEC®) et utilisé hors AMM dans le mélanome cutané mais le traitement n'est pas aussi efficace que l'association anti-BRAF / anti-MEK chez les patients BRAF mutés. Il n'existe malheureusement pas encore de thérapie ciblée pour les mélanomes NRAS.

La radiochirurgie par Gamma-knife qui utilise des rayons gamma très puissant et très précis peut être utilisé pour traiter les métastases cérébrales dans le mélanome cutané lorsqu'il n'est pas possible d'opérer. Cette radiochirurgie est un traitement à effet rapide indiquée lorsque le nombre de métastases cérébrales n'est pas très important et qu'elles sont de taille réduite.

Des essais cliniques sont en cours d'évaluation et les résultats seront bientôt disponibles concernant notamment l'association des traitements anti-PD1 et thérapie ciblée, ce qui devrait permettre d'avoir à la fois un effet rapide durable sur le long terme pour améliorer le taux de guérison des patients à des stades avancés.

De nouveaux traitements sont en cours de développement pour améliorer davantage l'efficacité des traitements actuellement disponibles notamment d'autres molécules en association aux anti-PD1 : agoniste de TLR9 (*Toll-like receptor 9*), anti-TIGIT (*T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains*).

IV. PREVENTION PRIMAIRE DU MELANOME PAR LE PHARMACIEN

L'incidence du mélanome augmente dans le monde entier ce qui justifie les campagnes de d'information visant à réduire le niveau d'exposition aux UV et à promouvoir le diagnostic précoce. En effet, c'est aussi par le biais de la prévention et du dépistage que l'on observera une diminution de la mortalité. Nous essayerons de montrer dans ce chapitre l'importance du rôle du pharmacien pour lutter contre le mélanome aussi bien grâce à l'information donnée lors de la délivrance au public des produits de protection solaire (PPS) qui font souvent l'objet d'informations contradictoires et sont source d'idées reçues aboutissant à des comportements inadaptés, voire dangereux face au Soleil et les outils mis à la disposition du pharmacien pour sensibiliser au danger du Soleil.

Le pharmacien a un rôle extrêmement important à jouer de façon générale en termes de dépistage, de prévention primaire et d'éducation aux patients. Dans le cadre de son activité professionnelle, le pharmacien est confronté systématiquement aux problèmes de santé de la population et apporte son expertise scientifique et pharmaceutique pour promouvoir les changements de comportement et réorienter les patients dans le parcours de soin.

Le pharmacien est en première ligne dans l'information, la sensibilisation et la prévention primaire relative à l'exposition solaire en relayant et participant aux campagnes de dépistage du mélanome. Il a également un rôle de conseil très important associé à la vente au public de PPS et participe depuis peu au dépistage du mélanome grâce à la télé-médecine, ce qui fera l'objet d'un chapitre dédié.

La photoprotection externe est l'intervention de première ligne dans la prévention du mélanome par le pharmacien d'officine.

A. LES CONSEILS GENERAUX DE LA PROTECTION SOLAIRE.

Pour limiter les risques face au soleil, le pharmacien pourra conseiller quelques réflexes basiques de protection reposant sur des moyens de protection physique en quatre points (tableau).

Attitudes face au Soleil :	Moyens physiques de protection : les vêtements	La crème solaire : modalités d'application
<p>-Ne pas s'exposez entre midi et 16 heures de l'après-midi.</p> <p>- S'abritez à l'ombre le plus souvent possible.</p> <p>-Ne pas regardez le Soleil directement avec les yeux.</p> <p>-Redoublez de vigilance en cas de réflexion solaire (surfaces claires, sable, eau...).</p> <p>- Les enfants de moins de 3 ans ne doivent pas être exposé directement au soleil.</p>	<p>-Portez des vêtements longs et sombres.</p> <p>-Privilégiez un chapeau à bord large qui assurera une plus grande protection de la tête et parties du visage (arête nasale, haut des oreilles).</p> <p>-Apportez une importance particulière à la protection des zones ayant des taches solaires.</p> <p>- Mettez des lunettes de Soleil filtrant les UV-B et UV-A nécessaire à la protection des yeux.</p> <p>- Protégez vos enfants du Soleil de manière systématique grâce à des vêtements anti-UV.</p>	<p>-Toujours appliquer une crème solaire d'indice 50 + pour obtenir une protection maximale.</p> <p>- En quantité suffisante sur les parties découvertes de la peau.</p> <p>-Renouvelez l'application toutes les deux heures et après la baignade ou après avoir transpiré.</p> <p>- Adaptez le type de conditionnement à la zone devant être protégée (stick pour les lèvres, le nez et les oreilles par exemple).</p>

Tableau 6: Conseils de base à la protection solaire pouvant être donné par le pharmacien.

B. LES ENFANTS ET LE SOLEIL

Le pharmacien rappellera que tout le monde est susceptible de développer un jour un mélanome à tout âge et que, le meilleur moyen de se protéger contre le mélanome cutané, c'est de limiter notre exposition au Soleil (105) (106). Il conviendra également de rappeler que, si on ne se protège pas ou que l'on se protège mal du Soleil pendant l'enfance, le risque de voir se développer un mélanome à l'âge adulte est beaucoup plus important. De la même manière, la notion de « capital solaire » pourra être évoquée aux parents afin de les sensibiliser davantage sur les dangers du soleil chez les enfants par le fait qu'il existe une capacité spécifique d'adaptation au soleil acquis dès la naissance et, qu'une fois ce capital

consommé pendant cette période, les lésions provoquées par le Soleil apparaissent et sont beaucoup plus graves.

Le pharmacien expliquera au public que les crèmes solaires « pour les enfants », n'existent pas et qu'il n'y a donc pas de contre-indication à utiliser un PPS chez un enfant même si le fabricant ne le mentionne pas explicitement sur son packaging. Autrement dit, ceci n'est qu'une stratégie marketing et donc une bonne crème (FPS 50 +, combinaison association de filtres inorganiques et organiques, large spectre) convient pour toute la famille et à tous les âges. Il sera donc rappelé l'importance cruciale de toujours privilégier un indice de protection solaire maximum chez l'enfant et que cela doit être un réflexe systématique pour toutes les activités de plein air sur peaux découvertes (vélo, tennis...). Il doit insister sur le fait qu'une crème solaire ne suffit pas pour protéger son enfant et qu'une protection vestimentaire adaptée est la protection la plus efficace. Cependant, il convient de rappeler qu'on n'expose pas directement au soleil un enfant de moins de trois ans et qu'il faille appliquer la crème solaire uniquement aux endroits non-couverts par des vêtements en cas d'exposition.

La protection utilisée doit donc être la même tout l'été et il ne faut pas relâcher l'effort même quand le ciel est partiellement nuageux.

C'est donc sur la photoprotection des enfants qu'il faut axer les stratégies de prévention pour espérer faire diminuer la mortalité due au mélanome cutané. Par conséquent, il faut être très vigilant quand il s'agit d'exposer des enfants directement au Soleil surtout quand on sait que la majeure partie de l'exposition solaire pendant la vie d'un individu se passe pendant l'enfance et à l'adolescence, que les parents protègent mal ou peu leurs enfants du Soleil (107) (108) et que leur peau est beaucoup plus sensible aux rayonnements UV .

C. LES PRODUITS DE PROTECTION SOLAIRE.

Le pharmacien rappellera que la notion « d'écran total » n'existe pas et qu'il faut toujours opter pour une protection optimale avec un SPF de 50 + surtout chez les femmes enceintes, les personnes ayant des facteurs de risque de mélanome, les personnes ayant régulièrement des activités en plein air, les personnes prenant des médicaments photo-sensibilisants et les enfants.

Hormis ces populations à risque, le pharmacien recommandera d'adapter le coefficient de protection solaire en fonction du phototype cutané du sujet (capacité de la peau à « brûler » ou à développer « un bronzage protecteur ») et recommandera de se reporter à l'index UV qui varie en fonction du moment et du lieu afin d'éviter au maximum les risques liés à l'exposition.

Toutefois, pour une exposition courte au Soleil, le pharmacien conseillera au moins une protection de base avec un SPF de 15 ou 30 minimum. Il veillera à rappeler au patient que l'application d'une crème solaire doit se faire en couche épaisse (2 mg/cm² soit environ un tube de 40 grammes sur toute la surface corporelle) et être renouvelée toutes les deux heures ; c'est le meilleur moyen de prévention primaire permettant d'éviter le risque d'apparition de coups de Soleil quels que soient le type de peau et les conditions d'ensoleillement(109). A partir d'un SPF 30, il est même plus important de se focaliser sur le respect de la fréquence d'application et de la quantité de produit appliqué plutôt que de privilégier un SPF deux fois plus important en pensant qu'on va doubler le degré de protection solaire alors qu'il n'en est rien.

Le pharmacien expliquera au patient qu'il est inutile d'anticiper l'application du produit avant une exposition solaire, puisqu'il est efficace dès son application sur la peau. Il conseillera de ne pas faire pénétrer trop le produit afin de limiter et de retarder son absorption pour une efficacité optimale à la surface de la peau.

Le pharmacien mettra également en garde les personnes concernant les PPS contenant uniquement des filtres minéraux souvent difficiles à appliquer et laissant une impression collante sur la peau ainsi que les produits biologiques pour lesquelles le SPF affiché ne correspond pas au SPF mesuré expérimentalement et qu'il faut éviter d'acheter des PPS qui n'affichent pas de SPF puisque, de ce fait, ils ne respectent pas la réglementation en vigueur (110). Il orientera son conseil sur les PPS associant filtres inorganiques et organiques qui permettent une meilleure efficacité (111).

Cependant, il précisera toutefois que les PPS n'arrêtent pas totalement les rayons UV mais qu'ils bloquent environ 98 % (112) des rayons UVB ce qui explique leur très grande efficacité pour prévenir l'apparition de coups de Soleil. Néanmoins le risque zéro n'existe pas et il persistera toujours un risque de voir apparaître les effets néfastes du Soleil sur notre peau lorsqu'on s'expose à un moment de la journée où les rayons UV sont les plus intenses et qu'on

est de phototype clair. C'est la raison pour laquelle les PPS ne doivent pas être utilisés comme moyen de photoprotection principal mais bien comme un moyen de protection complémentaire avec le port de vêtement qui prend une place majeure surtout pour la photoprotection externe des enfants. De surcroît, il conviendrait de ne pas toujours se fier qu'au SPF qui reflète l'efficacité d'un PPS dans le domaine UVB et de choisir une crème solaire également efficace dans le domaine UVA dit « à large spectre », afin de limiter le risque d'apparition de mélanome sous certaines latitudes (113) et le risque de voir apparaître notamment, un vieillissement prématuré de la peau lorsque le produit offre une faible protection dans le domaine UVA. La crème solaire ne doit être qu'un moyen de protection pour les zones du corps qui ne peuvent pas être couvertes par un vêtement ou un tissu.

Le pharmacien conseillera de se réappliquer de la crème solaire après une baignade ou après une transpiration excessive même si le fabricant indique une résistance à l'eau ce qui ne veut pas dire « à l'épreuve de l'eau ».

D. LES PRODUITS DE PROTECTION SOLAIRE ET LE MELANOME .

Les campagnes de sensibilisation et de prévention contre le mélanome communiquent beaucoup quant à l'utilisation de la crème solaire et de son efficacité supposée contre le mélanome depuis des années. Malgré cela, le nombre de nouveaux cas de mélanome en France et dans le monde n'a cessé d'augmenter, de façon logique, si on se concentre uniquement sur l'association entre l'application de crème solaire et le risque de survenue de mélanome, puisque le coup de soleil est un des nombreux facteurs de risque du mélanome, que la crème solaire, de par son mode d'action, permet d'absorber et de réfléchir les rayons UVB et UVA cancérogènes, on en déduit intuitivement que l'application d'un PPS permettrait indirectement de prévenir la survenue ultérieure de mélanome. Selon une méta-analyse globale publiée en 2018 et qui a étudié 25 études cas-témoins impliquant 203 948 participants recrutés dans 13 pays dont 9813 cas de mélanome, il est montré que le risque de mélanome n'était pas associé de manière significative à l'utilisation d'un PPS (109).

Les résultats de cette revue systématique ne sont pas tout à fait surprenants, puisque la survenue d'un mélanome ne dépend pas seulement de l'exposition aux rayons UV mais de nombreux autres facteurs, c'est une maladie multifactorielle.

Néanmoins, on peut citer un essai australien contrôlé randomisé conduit sur dix ans, qui a montré une réduction significative des mélanomes invasifs en cas d'utilisation régulière de crème solaire et sans contrainte budgétaire(114). Cependant, cette étude ne nous renseigne

pas sur une éventuelle protection en cas de « bains de Soleil » et la gratuité du produit est un biais qui influence évidemment la quantité et la fréquence d'application.

Par conséquent, aucune étude à ce jour ne confirme de manière significative les bénéfices attendues de la protection par produit solaire contre le mélanome dans la population générale.

E. LES UV ARTIFICIELS ET LE MELANOME.

Ce qui est en revanche un peu moins connu du grand public (115), c'est le risque de mélanome lié au bronzage artificiel par l'intermédiaire des bancs solaires dans les solariums.

Le pharmacien sensibilisera alors la population quant à l'utilisation fréquente des cabines de bronzage UV en précisant même, qu'une seule séance en cabine suffit pour voir son risque de mélanome augmenter significativement avant 35 ans et qu'une séance de 15 minutes équivaut à une exposition de même durée à un soleil tropical sans aucune protection solaire sans parler du vieillissement prématuré de la peau.

Pire qu'une méconnaissance, beaucoup d'idées reçues sur le bronzage de manière générale persistent et sont à l'origine de comportements à risque face au Soleil.

F. LES AUTO-BRONZANTS ET LE MELANOME.

Une part non négligeable de la population pense que les UV artificiels et l'utilisation d'autobronzants protègent contre le cancer de la peau selon l'enquête nationale EDIFICE réalisée en 2011(115).

Partant de ce constat, le pharmacien précisera que les autobronzants en application locale formulés à base de DHA ainsi que « les bronzes » ne sont absolument pas un moyen de photoprotection externe pour la simple et bonne raison qu'il s'agit d'une coloration artificielle de la peau qui, de ce fait, ne participe pas à la synthèse de la mélanine (116). En témoignent les réactions cutanées après application du produit et irradiations concomitantes chez des volontaires sains (117). De ce fait, ils ne permettent pas d'éviter le coup de Soleil. En effet, leur efficacité de protection est quasi nulle(118) (119).

Il existe également sur le marché de la photoprotection solaire, des compléments alimentaires solaires et des cosmétiques topiques à base de β -carotènes et autres caroténoïdes (lutéine, zéaxanthine, astaxanthine, cantaxanthine, lycopène) associés généralement avec de la vitamine E et du sélénium concentrant un véritable cocktail aux propriétés antioxydantes. Leurs intérêts résident dans le fait qu'ils permettent d'obtenir une coloration jaune-orangée de la peau après absorption dans l'intestin et accumulation dans les graisses sous-cutanées avant d'être libérés progressivement dans l'épiderme après prise *per os* (120). Cette coloration est artificielle, elle ne participe pas à la synthèse de mélanine *in situ* et n'est donc pas un bronzage. Cependant, plusieurs études interventionnelles menées chez l'Homme ont montré qu'un régime riche en caroténoïdes avait des effets photo-protecteurs sur la peau notamment en réduisant la sensibilité de l'érythème actinique induit par les rayons UV (121) (122) (123). Néanmoins, aucune étude n'a pu confirmer de façon certaine le rôle protecteur d'une supplémentation en caroténoïdes dans la prévention de la photo-carcinogenèse cutanée et les allégations santé relatives à la protection de la peau contre les rayons UV ont été interdites depuis 2012. Enfin, on peut citer l'étude SUVIMAX qui montre que la consommation à doses nutritionnelles d'un apport quotidien d'antioxydants (β -carotène) sur huit ans, a montré un risque quatre fois plus élevé de développer un cancer cutané et notamment un risque de mélanome mais seulement chez les femmes et *a priori* en bonne santé selon la grande étude épidémiologique(124).

Le bon conseil à la vente d'un complément alimentaire solaire est donc de toujours utiliser un PPS de très haute protection en cas d'exposition solaire car les idées reçues sur ce type de produit sont encore bien ancrées dans la mémoire collective (115) et certains laboratoires pharmaceutiques et/ou cosmétiques ont peut-être leur part de responsabilité concernant leur communication marketing (« protéger et préparer la peau avant une exposition solaire » ; « ce complément alimentaire vous accompagnera tout l'été » ; « le β -carotène favorise la pigmentation de la peau et son bronzage »...). De plus, le cœur de cible du marché des compléments alimentaires solaires correspondant aux femmes, c'est donc au pharmacien de rappeler qu'il peut être dangereux de consommer ces produits sur le long terme et qu'il est préférable de les consommer en courte cure de maximum trois mois.

D. LES VETEMENTS ANTI-UV

Le pharmacien pourra proposer à la vente des équipements de protection individuelle (EPI) de protection solaire (arrêté du 15 février 2002) conforme à la norme EN ISO 13688 mais qui

ne contient aucune exigence concernant la protection contre les rayons UV. Une normalisation est donc nécessaire pour permettre d'aider les utilisateurs à s'y retrouver. On peut néanmoins se référer à des standards existants notamment en Australie avec le label UV-Standard 801 ou la norme australienne/néo-zélandaise AS/NZS 4399 :2017 avec le facteur de protection contre les rayons ultraviolet (FPRUV)(125).

Ce facteur indique que des tests en laboratoire ont été effectués sur le vêtement à l'état sec, mouillé, tendu et relâché. Ces vêtements doivent rassembler plusieurs caractéristiques pour permettre une protection UV optimale notamment : être en fibres synthétiques (polyester) plutôt que fibres naturelles (coton), être constitué d'un tissage serré plutôt que relâché et être de couleurs foncées ou vives plutôt que pâles.

Le FPRUV peut être de 15, 30, 50 ou 50+ et son interprétation est identique au SPF. Le pharmacien peut conseiller, par exemple, des maillots de bain anti-UV notamment pour chez les enfants, tee-shirt, chapeau, casquette etc.

V. DEPISTAGE DU MELANOME

Le dépistage du mélanome est un enjeu majeur de santé publique dans notre pays mais aussi dans le monde. L'enjeu du dépistage est crucial pour cette maladie car détecté tôt, c'est un cancer de très bon pronostic et le dépistage offre une meilleure chance de guérison dans 88 % des cas. C'est la raison pour laquelle il est très important de bien connaître les conseils de prévention et de dépistage que peuvent notamment prodiguer les différents professionnels de santé notamment le pharmacien d'officine afin de favoriser un diagnostic et une prise en charge précoce car cela peut sauver des vies.

Il faut savoir que le dépistage systématique organisé dans la population générale du mélanome cutané par l'examen clinique n'a pas montré d'effet bénéfique par rapport au diagnostic précoce. Aucune autorité sanitaire en France et à l'étranger (américaine, australienne, canadienne, écossaise) ne recommande un tel dépistage à la population, comme on peut le faire pour le cancer du sein, le cancer colorectal et le cancer du col de l'utérus(126) (127) (128) (129).

Pourtant à première vue, le mélanome semble être « un bon candidat » pour ce type de dépistage car c'est un cancer très agressif et son évolution est toujours grave ; il est difficile de le distinguer d'une lésion totalement bénigne (naevus), son incidence ne cesse d'augmenter depuis des années, il se développe sans aucuns signes cliniques détectables dans sa phase initiale, le risque d'être atteint d'un mélanome augmente avec l'âge au même titre que les autres cancers qui font l'objet d'un dépistage systématique organisé, le pronostic est excellent en cas de détection précoce et il existe des traitements efficaces. Cependant, d'après les estimations de la HAS qui se base sur le guide méthodologique de l'Anaes, le dépistage du mélanome n'est pas systématisé principalement pour des raisons cliniques, épidémiologiques et de coût(130).

Cependant, la surveillance et la reconnaissance de lésion précancéreuse est utile chez les personnes à haut risque de mélanome ; on emploie souvent le terme « dépistage » pour le mélanome cutané, mais en réalité, on devrait plutôt parler de diagnostic précoce car on ne peut pas identifier le mélanome avant l'apparition des premiers symptômes.

A. GENERALITES SUR LE DEPISTAGE

Le dépistage est une action courante en médecine contemporaine, c'est un acte médical à part entière et correspond à une liste d'opérations à entreprendre, en vue de l'amélioration de la santé d'une population. Dépister n'est pas diagnostiquer. Le dépistage ne répond pas à une demande explicite de des populations : le professionnel prend l'initiative de l'examen, clinique ou biologique, de personnes à priori en bonne santé car ne présentant pas de signe de la maladie. Le dépistage est une étape avant le diagnostic de certitude(131).

Dépistage :	Diagnostic :
- Etape avant le diagnostic de certitude.	- Doit donner une certitude diagnostic.
- Appliqué aux personnes apparemment indemnes de la maladie recherchée.	- Appliqué aux personnes présentant des troubles définis.
- Praticqué sur des groupes d'individus à haut risque.	- Essentiellement individuel.
- Ne constitue pas une aide à la décision thérapeutique.	- Eventuellement utilisé en seconde ligne après un test de dépistage.
- Coûte moins cher que le test de diagnostic.	- Débouche sur une décision thérapeutique.
	- Coûte éventuellement plus cher que le test de dépistage.

Tableau 7: Principales différence entre un dépistage et un diagnostic

L'utilisation de tests, d'examens ou de techniques orientées doivent permettre de sélectionner dans une population cible, des individus à priori en bonne santé mais qui sont probablement atteints d'une maladie définie de ceux qui ne le sont probablement pas. Cette notion est importante car elle permet rapidement de comprendre que le dépistage s'adresse spécifiquement aux sujets asymptomatiques voir paucisymptomatiques pour lesquels la maladie ne s'est pas encore manifestée cliniquement. En cas de résultat positif au test de dépistage, ces derniers sont orientés vers leur médecin et soumis à d'autres examens spécifiques pour déterminer la présence ou l'absence de la maladie. En cas de confirmation

de la maladie, le médecin mettra en place un traitement rapide et efficace (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, immunothérapie, thérapie ciblée...) pour circonscrire, voire arrêter les conséquences néfastes de la maladie.

Le dépistage permet donc de diagnostiquer une maladie le plus tôt possible pour avoir les meilleures chances de guérison avant l'apparition des symptômes et conditionne l'efficacité du traitement et agit en faveur du pronostic de la maladie.

Dans le meilleur des cas, le dépistage précoce peut même permettre d'éviter l'apparition de la maladie comme c'est le cas notamment pour les cancers, les maladies cardiovasculaires et certaines maladies infectieuses (SIDA, hépatites, syphilis...).

La prévention et le dépistage sont des enjeux majeurs de santé publique et s'inscrivent dans les différentes stratégies nationales pour lutter notamment contre le cancer qui représente la première cause de mortalité chez l'homme et la deuxième cause de mortalité chez la femme après les maladies cardio-vasculaires en France(132). Cette lutte active a commencé à se mettre en place et à s'organiser au début des années 2000, avec les programmes nationaux de dépistage organisé des cancers (cancer du sein en 2004, cancer de la prostate en 2008, cancer colorectal en 2009, puis cancer du col de l'utérus en 2018) (133) et ont été intégrés comme une priorité dans les différents plan cancer qui se sont succédé depuis 2003 sous l'impulsion du président de la république Jacques Chirac.

D'après INCa, le dépistage d'une maladie peut être organisé ou individuelle (tableau 9).

Dépistage individuel	Dépistage organisé
- Personne ayant des facteurs de risque de la maladie	- Population n'ayant pas de facteur de risque de la maladie
- Personne asymptomatique	- Population asymptomatique
- Concerne seulement une partie de la population	- Concerne toute la population d'une tranche d'âge
- Réalisé à l'initiative d'un professionnel de santé le plus souvent	- Envoi d'un courrier d'invitation par la structure de gestion en charge du dépistage en France le plus souvent (CRCDC)
- Suivi spécifique	- Suivi non spécifique

Tableau 8: Différences entre le dépistage individuel et organisé

Le dépistage organisé en France concerne le cancer du sein, colorectal et du col de l'utérus et le dépistage individuel celui de la prostate et du mélanome.

En France, quatre cancers sur dix sont évitables, c'est-à-dire qu'une modification de nos comportements et de nos modes de vie permet déjà de se protéger et d'éviter environ 142 000 cancers par an (134).

B. LES ACTEURS DU DEPISTAGE DU MELANOME

Tout professionnel de santé amenés à examiner la peau de son patient avec une formation adéquate, peuvent aisément détecter une lésion mélanocytaire de manière précoce et d'intervenir avant la phase d'extension de la maladie.

1. LE PATIENT ET L'AUTO-EXAMEN DE SA PEAU

L'auto-examen de la peau ou auto-dépistage est un examen qui est effectué à la maison par le patient lui-même et est recommandé particulièrement pour les personnes à risque de mélanome. Cette fréquence de surveillance est importante, afin de détecter l'apparition d'une nouvelle tache brune, différente des grains de beauté habituels. Le dermatologue, le médecin généraliste, mais aussi le pharmacien, peut former le patient à cette pratique, car cela reste une règle de dépistage simple à tel point qu'elle est par exemple, enseignée à l'école primaire en Australie. L'auto-examen doit être réalisé au moins une fois tous les 3 mois et consiste à observer bien attentivement sa peau à l'œil nu toutes les parties de son corps de la tête au pied dans une pièce bien éclairée. Nous avons vu qu'un mélanome peut apparaître à n'importe quel endroit du corps, il est donc nécessaire d'avoir une visibilité sur l'ensemble de la surface corporelle en s'aidant par exemple d'un miroir en pied et/ou à main pour les zones non accessibles à l'œil nu. Il faut penser à regarder les zones peut accessibles et opérer par étape :

- 1) Observez le haut du corps les bras levés, de face, de dos et sur les côtés.
- 2) Inspectez les avant-bras puis les bras au-dessus et en-dessous.
- 3) Accédez si possible à l'aide d'un miroir à l'arrière des jambes, aux espaces interdigitaux, à la plante des pieds et aux parties génitales.
- 4) Demandez l'aide d'un proche ou à l'aide d'un miroir pour visualiser l'arrière du cou, le cuir chevelu.
- 5) Terminez par le bas du dos et les fesses et n'oubliez pas de regarder les oreilles et les ongles.

Il est évidemment plus pratique de demander l'aide d'un proche lorsque celui-ci a été formé à l'auto-examen pour une efficacité optimale. Les éléments à rechercher doivent être ceux des critères ABCDE et du signe du « vilain petit canard ».

Les personnes à risque de mélanome doivent connaître l'état de leur peau pour en quelque sorte « sauver leur peau ». En effet, il peut être très intéressant pour le patient de prendre des photos de ses grains de beauté au moins une fois de manière à ce que celles-ci puissent être montrées au dermatologue par exemple trois ou quatre ans après. Cette méthode permet de comparer rapidement l'évolution des naevus et de se rassurer au moindre doute.

Evidemment, certaines situations rendent difficile la surveillance trimestrielle notamment pour les personnes ayant un grand nombre de naevus ou des naevus atypiques. Un suivi plus fréquent chez le dermatologue est alors nécessaire.

En cas de détection de lésion préoccupante, le patient doit consulter rapidement son dermatologue pour avoir un avis médical.

Un sondage IPSOS réalisé en 2015 pour le laboratoire La Roche-Posay, révèle que seulement 23 % des français pratique une autosurveillance de leur peau plus d'une fois par an(135).

2. LE DERMATOLOGUE ET LE SIGNE DU « VILAIN PETIT CANARD »

Une consultation annuelle est recommandée chez le dermatologue pour les personnes à risque de mélanome pratiquant déjà l'auto-examen de leur peau. Pour les personnes obèses

ou souffrant de maladie qui limite les mouvements (inflammation articulaire, troubles osseux, maladies de Parkinson etc), il est nécessaire de rapprocher les rendez-vous afin de respecter la fréquence de surveillance car l'auto-examen risque aussi d'être difficile à réaliser pour ces personnes.

Dans un premier temps, le dermatologue effectue au cabinet un examen visuel complet de la peau de son patient en sous-vêtement ou mieux, totalement nu. Le dermatologue doit regarder d'abord le patient à une certaine distance pour avoir une vision globale de tous les naevus. La détection d'un « grain de beauté » anormal qui ne ressemble pas aux autres est appelé le signe du « vilain petit canard », expression inventée par le Professeur Jean-Jacques GROB dermatologue au CHU de la Timone à Marseille. Ce grain de beauté peut être différent des autres en apparaissant à partir d'un grain de beauté préexistant ou formé *de novo* en se mettant à grossir, à se modifier, à saigner au touché ou spontanément et apparaître plus pigmenté.

Le principe est qu'un grain de beauté examiné isolément avec une morphologie *à priori* inquiétante ne va pas forcément être un critère alarmant s'il est similaire à tous les autres naevus du patient. De la même manière, « un grain de beauté » qui semble à première vue plutôt « normal » peut apparaître sensiblement différent des autres après comparaison et fera l'objet d'une attention particulière. Le signe du « vilain petit canard » repose donc sur l'analyse comparative intra-individuelle des naevus d'une personne. Il est devenu un outil de diagnostic et de dépistage pour détecter précocement le mélanome et a montré une bonne sensibilité et permet de réduire le nombre de naevus suspect à biopsier(136).

Dans un second temps, le dermatologue va se rapprocher de son patient afin d'examiner en détail chaque lésion. En pratique, en cas de doute sur une lésion suspecte, le spécialiste positionne directement sur les naevus suspect un dermoscope. Le dermoscope est une sorte de loupe à très fort grossissement qui permet de rendre visible des structures plus profondes. On peut, par exemple, mettre en évidence de nombreuses structures telles que les modèles de pigment, les télangiectasies et les colorations invisibles à l'œil nu. Parfois, l'appareil est branché à un appareil photo pour obtenir des images très utiles pour affiner le diagnostic et ainsi augmenter sa performance. Ces clichés peuvent être conservés dans le dossier du patient et pourront faire l'objet d'une analyse comparative plusieurs mois après lors d'un nouveau rendez-vous afin d'évaluer l'évolution de cette lésion.

Malheureusement, l'accessibilité du dermatologue en ville et à l'hôpital est de plus en plus difficile pour les français (surtout pour les patients éloignés) en raison d'une baisse importante des effectifs dans la profession : entre 10 à 30 % de moins entre 2007 et 2016 avec une accélération de cette décroissance jusqu'en 2025 en France (137). Ils sont également peu disponible avec un délai moyen de consultation de plus de deux mois (138) ce qui peut être préjudiciable chez le patient atteint de mélanome. La plus grande disponibilité du médecin généraliste et la relative proximité qu'il entretient avec ses patients est un atout majeur dans le dépistage précoce du mélanome.

3. LE MEDECIN GENERALISTE

Les médecins généralistes (et la médecine du travail) doivent rester au cœur du dispositif de dépistage du mélanome. En effet, même s'ils ne sont peut-être pas tous encore bien formés à la détection du mélanome précoce, ils doivent l'être afin d'augmenter les chances de survie des patients vus de manière régulière. Ils sont en effet, en première ligne dans le parcours de soin et ils côtoient souvent une patientèle plutôt âgée. Heureusement, un rendez-vous sur deux chez le généraliste est obtenu en moins de deux jours (138) ce qui permet une prise en charge rapide en cas de « grain de beauté » jugés suspect par le patient. Le médecin généraliste pourra alors beaucoup plus facilement écarter un mélanome et, au moindre doute, adresser son patient à un dermatologue. Lorsqu'il identifie un patient à risque, il participe à l'information des populations notamment sur les dangers liés à l'exposition solaire et forme à l'auto-examen. Au vu de l'essor de la télémédecine ces dernières années, ils doivent également prendre connaissance et manipuler les outils de télémédecine pour faciliter les échanges avec le spécialiste pour une prise en charge optimale des patients et cela d'autant plus, que nous vivons actuellement en 2021, dans « un creux » concernant le nombre de médecin généraliste en activités avec une baisse significative en France depuis 2012 (139).

En effet, la dermoscopie pourrait aider le médecin généraliste à identifier plus facilement les lésions suspectes qui ont besoin d'être vues par le dermatologue.

Evidemment, il n'y pas que dans le secteur médical que les professionnels doivent se mobiliser, le secteur paramédical doit être formé et appelé en première ligne dans la reconnaissance d'une lésion à risque pour espérer détecter le plus précocement possible un mélanome.

4. LES AUTRES PROFESSIONNELS DE SANTE

D'autres professionnels dans le cadre de leur activité sont susceptibles d'avoir accès facilement à la peau du patient à la faveur d'un soin, c'est le cas notamment pour les infirmiers, les masseurs-kinésithérapeutes, les pédicures-podologues. Ces professionnels du secteur paramédical sont à mieux sensibilisés et formés à la prévention et au dépistage des mélanomes.

5. LE PHARMACIEN ET LES CAMPAGNES DE DEPISTAGE.

Tous les ans au mois de mai, une semaine de prévention et de dépistage est consacrée spécifiquement et de manière anonyme au mélanome (et carcinomes) pour les personnes à risque en France. Cette campagne de sensibilisation et de dépistage est organisée par la SNDV qui regroupe 1720 dermatologues libéraux et hospitaliers. Elle a lieu dans toutes les régions et la consultation se fait chez un dermatologue qui exerce en ville ; une inscription préalable est nécessaire sur une plateforme en ligne sécurisée. Malheureusement, seulement une centaine de dermatologues assurent gratuitement et bénévolement ces rendez-vous sur leur temps de consultation habituel et par conséquent, cette campagne a réellement un impact sur le dépistage du mélanome seulement si elle est appuyée par une campagne médiatique importante dans les semaines qui précèdent et pendant la campagne et la mobilisation de tous les professionnels de santé y compris le pharmacien d'officine.

Au-delà de son rôle d'information et de prévention primaire, le pharmacien d'officine dispose dans le cadre de son activité professionnelle, de plusieurs outils pour informer, aider, éduquer et sensibiliser ses patients au cancer de la peau. Pour cela, il peut former ou rappeler au patient, sur la base de quelques notions sémiologiques, la règle « ABCDE » qui est dorénavant, plutôt bien connue du grand public grâce aux campagnes de sensibilisation et aux médias (115). Il oriente le patient vers un spécialiste si un ou plusieurs de ces signes sont présents notamment pour les personnes à risques et insiste surtout sur le caractère évolutif de la lésion qui impose une orientation en urgence si une modification récente a été observé par le patient.

Il peut rendre disponible en libre-service des brochures d'informations éditées par les sociétés savantes notamment les brochures ou affiches suivantes :

- 1) Mettre à disposition des patients en libre-service : « La détection du mélanome : apprendre à surveiller sa peau » (140) éditée par l'Inca, le ministère de la santé et la SNDV. Elle peut être proposée à partir du début de la campagne de dépistage du mélanome et jusqu'à fin septembre dans les officines. Une exposition d'affiche concernant la semaine de dépistage du mélanome peut être mis en vitrine pendant ladite période. Ces différents documents relatifs à la protection solaire et le mélanome sont disponibles sur le site du Cespharm et peuvent être distribués au grand public par le pharmacien d'officine et les professionnels de santé.

- 2) Distribuer l'échelle des index UV ou indice universel de rayonnement solaire qui est une valeur universel représentant l'intensité du rayonnement solaire qui atteint la surface terrestre en fonction du risque qu'il représente pour la santé. Ces index sont communiqués par Météo France lorsque le soleil représente un risque pour notre santé (141).

- 3) Diffusion de vidéos de sensibilisation sur des écrans haut dans l'officine ou en vitrine par exemple sur les dangers du soleil chez les enfants afin d'ouvrir le dialogue avec le patient.

Pour orienter des patients dans le parcours de soin et plus particulièrement les sujets à risque, le pharmacien peut aussi s'aider d'un auto-questionnaire ou SAMScore validé au travers de 7 questions interrogeant le patient sur ses facteurs de risque :

- 1) J'ai plus de 60 ans.

- 2) J'ai plus de 20 grains de beauté sur l'ensemble des deux bras.

- 3) J'ai des taches de rousseur.

- 4) Je pense appartenir aux phototypes I ou II (Phototype I : peau très clair, cheveux blonds ou roux, yeux clairs, incapacité à bronzer, coups de soleil systématique après

exposition ; Phototype II : peau claire, cheveux clairs ou châains, yeux clairs, coups de soleil fréquent).

- 5) Au cours de mon enfance/adolescence, j'ai pris des coups de soleil sévères (rouges, douloureux, avec cloques, brûlures).
- 6) J'ai vécu plus d'un an dans un pays à fort ensoleillement (Afrique, Moyen-Orient, DOM-TOM, USA du sud, Australie, Nouvelle-Zélande...).
- 7) J'ai déjà eu au cours de ma vie un mélanome.
- 8) Un membre de ma famille proche (parent, enfant, frère ou sœur) a déjà eu un mélanome.

L'ordre et la complémentarité des questions (algorithme) du score ont prouvé une efficacité supérieure par rapport à une combinaison linéaire pour sélectionner ou dépister les personnes à risque élevé de mélanome (142).

Dans le cadre du développement de la « e-santé » et de la prévention primaire, le pharmacien peut également porter à la connaissance du grand public l'existence d'un patch UV connecté mis sur le marché sous le nom de « UV Patch » proposé par le laboratoire La Roche-Posay. Ce dispositif est un système électronique intégré transparent (capteur UV) composé de plusieurs couches superposées d'une épaisseur de 50 micromètres qui se place sur une zone de la peau très exposée au soleil comme le dos de la main ou au niveau du canal carpien. Il fonctionne grâce à la réaction de différents colorants photosensibles aux UV. Il se connecte ensuite grâce à une application téléchargeable permettant ainsi de connaître la dose d'UV reçue par la peau pendant 3 jours afin de « contrôler l'exposition au soleil ». Il est effectivement intéressant de connaître le niveau d'exposition solaire en fonction de son mode de vie et d'adapter nos comportements en fonction du niveau de risque.

L'accès au soin est encore aujourd'hui au cœur de multiples débats et la démographie médicale est un enjeu central des politiques d'organisation de l'offre de soins. La

télémédecine s’inscrit depuis plusieurs années comme faisant partie des solutions pour faire face à la désertification médicale et aux inégalités entre les territoires qui ne cessent d’augmenter. En effet, le lancement du Pacte Territoire Santé (PTS) en 2012 par le ministère des solidarités et de la santé fait de la télémédecine un engagement fort s’imposant comme un nouveau modèle de prise en charge notamment pour ses patients chroniques et pour les soins urgents dans les zones où l’accès à un médecin reste très difficile.

L’ensemble des acteurs de santé est concerné au-delà de la sphère médicale et de la volonté des politiques de santé. Chacun joue un rôle essentiel d’information, d’éducation et d’orientation pour favoriser la prévention et la participation au dépistage, en fonction de l’âge et du niveau de risque de leurs patients. Comment se positionne le pharmacien d’officine dans cet enjeu ?

VI. LE DISPOSITIF DE DEPISTAGE DU MELANOME PAR PHARMABEST®

A. DEFINITION DE LA TELEMEDECINE ET FOCUS SUR LA TELEDERMATOLOGIE

La télémédecine est « une forme de pratique médicale à distance utilisant les technologies de l’information et de la communication » et met en relation au moins un professionnel de santé (médecin, sage-femme, dentiste, pharmacien) avec un patient ou un ou plusieurs professionnels de santé(143). L’entrée en vigueur de la télémédecine a été officialisée par la loi HPST du 21 juillet 2009 lui donnant son statut juridique en France avec son décret d’application en 2010.

La télémédecine est un terme générique recouvrant cinq actes réalisables de prise en charge fixés par décret mais nous ne présenterons ici que les deux principaux (144) :

- La téléconsultation est un acte médical qui se déroule comme une consultation classique en face à face et de manière synchrone, en partant d’une demande de rendez-vous soit à l’initiative du patient dans certaines situations, soit conseillée par

un médecin traitant ou un autre professionnel médical. Elle a pour principal objectif d'établir un diagnostic et de renseigner la conduite à tenir à la fin de la consultation. Elle peut se faire au domicile du patient ou depuis un lieu dédié équipé.

- La téléexpertise : c'est un acte médical qui permet à un professionnel de santé de solliciter à distance l'avis d'un autre professionnel médical sur la base des informations médicales recueillis pendant ou après une consultation initiale. Cet acte ne fait pas intervenir le patient directement.

La télémédecine a été mise en place afin de mieux répondre à la désertification médicale, au vieillissement de la population et à l'augmentation des maladies chroniques pour maintenir et garantir l'accès au soin sur tout le territoire (métropole et DOM-TOM).

La télémédecine connaît un essor sans précédent depuis la crise sanitaire liée à la pandémie de COVID-19(145). Elle a pris de plus en plus de place dans la pratique médicale afin de limiter la contamination du personnel soignant, d'absorber la vague d'hospitalisation des malades atteints du COVID-19 et a permis de continuer à prendre en charge ceux atteints de maladie chronique. Elle a été en effet au cœur des dispositifs de gestion de la crise sanitaire en France et a bénéficié de mesures d'assouplissement favorisant son déploiement(146). Elle est une autre manière de soigner et de faire évoluer la médecine ; elle fait désormais partie intégrante de notre système de santé.

L'application de la télémédecine à la dermatologie s'y prête particulièrement bien puisque cette discipline médicale repose de manière prépondérante sur l'examen visuel. Cette nouvelle façon d'exercer la dermatologie a permis de pallier la diminution globale du nombre de dermatologues et l'allongement des temps de consultation (147) (148) (149) . La téléexpertise en dermatologie ou télédermatologie consiste à prendre des photos d'une ou des lésions cutanées (via un smartphone, un appareil photo numérique classique, vidéos) et à les envoyer sur un serveur médical, soit par le patient (télédermatologie primaire), soit par le médecin généraliste (télédermatologie secondaire), soit par le dermatologue (télédermatologie tertiaire). Ces photographies sont ensuite analysées en différé par un dermatologue libéral ou hospitalier qui établit un diagnostic.

La télédermatologie aidée par la dermoscopie ou télédermoscopie, facilite la transmission et la précision des images en donnant une prise d'image standardisée(150) (151) . Les avancées technologiques récente ont permis l'utilisation de la télédermoscopie dans le dépistage du mélanome et des cancers cutanés. Une étude rétrospective publiée en 2019 dans le *Journal of the American Academy of Dermatology* montre que l'envoi de clichés de dermoscopie était associée à une légère augmentation de la probabilité de dépister un cancer cutané, d'une légère diminution de la probabilité d'une biopsie cutanée et permettait de réduire le nombre de consultation en « face à face » par rapport à un dépistage organisé en consultation traditionnelle chez un dermatologue(152). Toutefois, pour rendre cette technique utile au quotidien c'est-à-dire pour exploiter au mieux les images spécifiques et rendre un diagnostic, le dermatologue doit évidemment être équipé, formé à la sémiologie des images et bénéficier d'une longue expérience(153). Enfin, il s'agit avant tout d'un outil de triage des lésions mélanocytaires en amont d'une consultation spécialisée avec examen clinique. En effet, plusieurs études ont mis en évidence que l'association de la dermoscopie à l'examen clinique était supérieure à la clinique seule pour poser le diagnostic de mélanome(154).

B. MISE EN PLACE DU DISPOSITIF

Un groupement pharmaceutique connu du paysage pharmaceutique français, Pharmabest, a voulu mettre en place dans ses officines partenaires, le premier dispositif de dépistage du mélanome. Ce service fait l'objet d'un partenariat entre le syndicat national des dermatologues-vénérologues (SNDV), la société Alcura (Alliance Healthcare France) et le laboratoire La Roche-Posay. Le dispositif est essentiellement composé d'un appareil dermoscopique vidéo branché sur l'ordinateur via un port USB munis d'un appareil photographique, associé à un logiciel permettant d'obtenir des images de haute résolution et d'avoir une visualisation *in vivo* de manière non invasive des structures cutanées.

La plateforme informatique développée par la société « Screen Cancer », se charge de collecter les données de santé anonymisées envoyées par le pharmacien. Elle est sécurisée et les images numériques sont analysés par des télé-dermatologues certifiés de la plateforme.

Cette initiative a émergé en partant du constat que, d'une part, les efforts de communication marketing via les nombreuses campagnes d'informations et de prévention concernant le danger de l'exposition solaire, n'ont pas eu d'effets significatifs sur la réduction du nombre de cas de mélanome. En effet, leur augmentation constante depuis les années 1980 en atteste et est la conséquence directe de cette exposition.

Ensuite, avec une forte implantation des officines du réseau sur le territoire métropolitain, le groupement veut renforcer le rôle du pharmacien en tant qu'acteur de santé de proximité privilégié dans la lutte contre le mélanome. Effectivement, au regard de la désertification médicale et de la difficulté croissante de la population à obtenir un rendez-vous chez le dermatologue, le renoncement aux soins est une conséquence directe des délais d'attente trop longs (155). Le retard de prise en charge pour le mélanome a évidemment un impact extrêmement délétère sur la santé avec un risque de perte de chance en cas de prise en charge retardée (risque de formation de métastases en quelques mois).

Par ailleurs, depuis que la télémédecine a été entérinée dans la pratique médicale depuis 2018, le groupement a suivi cet essor surtout sous l'impulsion des pouvoirs publics et des recommandations dictées par le CNOP pour répondre aux enjeux et mutations du numérique et des services de télécommunication en officine. La dermatologie est une discipline qui se prête assez bien à la téléexpertise pour des raisons évidentes et pour laquelle le pharmacien d'officine est souvent sollicité dans son activité professionnelle par sa patientèle.

Enfin, cette initiative était aussi un moyen stratégique de se faire connaître du grand public et de se distinguer de ses concurrents sur des services innovants.

Ce nouveau service de prévention du mélanome en officine a été lancé début juin 2018 par le groupement et a été anticipé dans l'attente du décret n°2018-841 paru au JO en octobre 2018 relatifs « aux conseils et prestations pouvant être proposés par le pharmaciens d'officine dans le but de favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes » (156).

Ce service fait l'objet d'un partenariat entre le SNDV, la société Alcura (Alliance Healthcare France) et le laboratoire La Roche-Posay. Le dispositif est essentiellement composé d'un appareil dermoscopique vidéo branché sur l'ordinateur via un port USB munis d'un appareil photographique, associé à un logiciel permettant d'obtenir des images de haute résolution et d'avoir une visualisation *in vivo* de manière non invasive des structures cutanées.

La plateforme informatique développée par la société « Screen Cancer », se charge de collecter les données de santé anonymisées envoyées par le pharmacien. Elle est sécurisée et les images numériques sont analysés par des télé-dermatologues experts certifiés de la plateforme.

C. PRINCIPE DU DISPOSITIF

La procédure consiste à proposer au patient qui arrive à l'officine, de scanner son ou ses « grains de beauté » suspects à l'aide d'un dermoscope vidéo, capable de prendre des photos et ainsi obtenir des images à haute résolution en format numérique. Le pharmacien envoie ces images par messagerie sécurisée directement au dermatologue spécialiste participant (figure 10). Ce dernier se charge alors d'analyser les images et donne un premier avis médical au plus tard sous 15 jours, avis consultable sur une plateforme en ligne sécurisée pour le patient. En cas de lésion suspecte nécessitant une consultation, une infirmière de la plateforme prend contact avec le patient pour lui expliquer les résultats, répondre éventuellement aux questions qu'il se pose et l'incite à consulter un dermatologue rapidement.



Figure 10 - Logigramme du dispositif Pharmabest® en officine

D. AVANTAGES DU DISPOSITIF

Ce dispositif donne au pharmacien une opportunité de participer de manière active au dépistage individuel du mélanome en identifiant des grains de beauté qui nécessitent une autosurveillance par le patient. En effet, considérant ses connaissances scientifiques et médicales, le rôle qu'il peut jouer en orientant le patient vers le parcours de soin, les conseils qu'il peut donner pour sensibiliser la population sur les dangers de l'exposition solaire et le mélanome et la formation théorique qui lui a été dispensée dans le cadre de la mise en place du dispositif, il peut tout à fait participer à la prise de décision sur le choix du « grain de beauté » à scanner. Par contre, ce choix sera évidemment limité par la localisation du « grain de beauté » et la présence de certains signes cliniques (saignement, ulcération, suintement, prurit) qui conditionnera une consultation en urgence chez le dermatologue.

La possibilité de venir en officine sans rendez-vous pour faire voir une lésion à risque et la disponibilité immédiate du pharmacien d'officine est un moyen de faire entrer ces patients dans le parcours de soin et les rendre acteurs de leur prise en charge. Ce dispositif permet de mieux identifier les patients qu'il faut voir rapidement eu égard à la difficulté pour les patients d'avoir accès à un dermatologue.

Le rapport rédigé par le dermatologue après réception et analyse des images, permettra certainement d'avoir un rendez-vous de manière plus rapide pour le patient au même titre qu'un cliché qui aurait été envoyé, par exemple, par le médecin généraliste au dermatologue. De ce fait, le dermatologue refusera difficilement de voir le patient pour une suspicion de mélanome en raison de l'obligation de moyen qui lui incombe à l'égard de ladite personne.

E. INCONVENIENTS DU DISPOSITIF

Tout d'abord, le dispositif ne garantit pas l'accès rapide à un dermatologue en cas de suspicion d'un mélanome. Pour continuer, il est important de rappeler que les limites du dispositif tiennent au fait qu'on ne pourra jamais garantir en officine des conditions d'exams satisfaisantes. Dans ce contexte particulier, on peut citer les différents points suivants :

Le pharmacien ne demandera probablement pas de déshabiller son patient même en zone de confidentialité. Ainsi, le risque de ne pas voire d'autres lésions qui auraient pu nécessiter une attention particulière par le pharmacien est important, surtout pour les patients à risque censés être la cible du dispositif. Ce risque encouru est une perte de chance car l'intérêt de l'autoexamen complet et rigoureux de toutes les parties du corps est primordial. Ainsi, le fait de se priver de l'analyse complète des grains de beauté sur toute la surface cutanée est dangereux car il y a un risque de faux négatif.

Le nombre d'images envoyées est limité par le premier point et par le fait que l'analyse des images n'est pas prise en charge par la sécurité sociale (rémunération du dermatologue). Le ticket modérateur est donc à la charge du patient ce qui limite encore plus l'envoi des images. On se prive alors de l'analyse comparative intra individuelle avec les autres naevus ce qui entraîne au mieux, une angoisse inutile pour le patient avant d'être rassuré par des examens complémentaires, au pire, l'existence d'un mélanome superficiel extensif au tout début de sa phase d'expansion horizontale.

En effet, une seule image détectée comme, *à priori*, « douteuse » ne l'aurait peut-être pas été si plusieurs clichés avaient été envoyées de manière concomitante car cela aurait pu lever le caractère « douteux » de cette lésion, *à postériori*, semblable après comparaison avec les autres lésions (faux positif).

De la même manière, une lésion détectée comme « normale » mais qui présente finalement, après analyse comparative, une teinte plus sombre et une asymétrie relative, sera détectée plus tardivement (faux négatif).

La disponibilité en officine peut-être aussi un inconvénient dans la mesure où il ne faudrait pas que le pharmacien cède aux sollicitations multiples des patient auquel le dispositif ne s'adresse pas. Un flux incontrôlé de personne voulant se faire dépister en officine aboutirait à une surcharge ayant pour conséquence d'empêcher l'accès aux personnes éligibles au dispositif.

Le dispositif Pharmabest ne répond pas tout à fait à une offre de soin globale en officine dans la mesure où il n'est mis en place que dans un nombre très limité de pharmacie et qui plus est contenu dans un réseau de pharmacie.

Enfin, la participation très limitée de quelques dermatologues au dispositif ne permettrait pas de répondre favorablement dans le délai imparti et on perdrait tout l'intérêt du dispositif dans les officines.

F. DISCUSSION AUTOUR DU DISPOSITIF

Le dispositif mis en place par Pharmabest est le premier outil de dépistage du mélanome pensé par des pharmaciens pour des pharmaciens. C'est une initiative intéressante qui permet de renforcer un peu plus le rôle du pharmacien d'officine en tant qu'acteur privilégié à la sensibilisation et l'information en éduquant le patient à l'apprentissage de l'autosurveillance et à la reconnaissance des signes d'alerte.

Ce dispositif est avant tout, un service de dépistage plus précis pour que seuls les patients à risque consultent (car les patients sont présélectionnés via un questionnaire) et permet d'obtenir l'avis d'un expert plus rapidement ce qui évite un stress supplémentaire pour le patient. Les personnes non à risque de mélanome qui voudraient faire examiner leur peau mais ne sachant pas quelle lésion devrait nécessiter une attention particulière, doivent être exclu le plus possible du dispositif. En effet, d'une part, la lésion choisie n'est pas forcément la plus problématique d'où l'importance des conseils et des informations avisées du pharmacien. D'autre part, l'acceptation excessive de personnes non éligibles priverait l'accès aux personnes à risque et on perdrait l'intérêt initial de ce pour quoi le dispositif a été mis en place. Enfin, une faible participation des dermatologues au dispositif ainsi que l'envoi déraisonné d'images (un pharmacien qui ne sélectionnerait pas les naevus les plus à risque) ne permettraient pas de répondre favorablement à la demande dans le délai imparti. Par conséquent, la formation scientifique dispensée au pharmacien à la mise en place de ce dispositif dans son officine, doit exister et est importante car elle permettra de sélectionner la lésion à analyser, et pas forcément celle montrée par le patient qui n'a pas forcément un œil d'expert. Une demande spontanée d'un individu ne répondant pas aux critères d'éligibilités (absence de facteur de risque de mélanome, lésion qui ne répond pas aux critères de l'abécédaire, localisation qui ne permet pas l'observation) doit tout de même conduire le pharmacien à la prudence car d'autres lésions cutanées qui ne sont pas des mélanomes peuvent être des lésions pré-cancéreuses nécessitant d'être vues par un dermatologue. En effet, une lésion qui saigne, qui entraîne un prurit, qui présente une ulcération et/ou qui forme une croûte, doit nécessiter une consultation.

Ce dispositif permet également de promouvoir le dépistage précoce en apportant un service médical par le biais de la télémédecine en officine. Effectivement, ce nouveau service en pharmacie peut être une solution pour renforcer l'offre de soin en ville sur le territoire et répondre à une difficulté croissante d'accès au soin entraînant un retard de prise en charge et un surcoût de traitement.

Malheureusement, même si le réseau de pharmacie du groupement est bien réparti sur le territoire national, il ne regroupe que les pharmacies françaises plus importantes en taille, pharmacies qui disposent de lieux d'échanges et de confidentialités (157) ; on dénombre moins de cent officines participantes sur les 21061 que compte la France (158) (y compris DOM-TOM).

Nous avons vu que ce dispositif comportait plusieurs inconvénients qui limite beaucoup l'intérêt en officine.

D'une part, il ne permet pas, *à priori*, de réaliser le dépistage de l'ensemble des lésions du patient et ne permet pas de donner un délai de prise en charge (consultation physique ou virtuelle) mais seulement un délai de réponse, ce qui peut être source d'anxiété pour les patients ayant une ou des lésions à risques. D'ailleurs, pour limiter cette angoisse, le pharmacien doit se montrer rassurant surtout lorsque la lésion n'a pas migré et ne s'est pas étendue. Lorsqu'une lésion paraît plus préoccupante, le pharmacien doit recommander à son patient de sélectionner cette lésion plutôt qu'une autre, en se montrant pédagogue et conseiller d'aller voir rapidement un dermatologue en urgence si nécessaire ou appeler directement le dermatologue pour obtenir un rendez-vous pour son patient.

D'autre part, ce service ne peut évidemment pas avoir le même impact diagnostic et de prise en charge dans le parcours de soin du patient atteint de mélanome comparé à une consultation de dépistage chez le médecin généraliste ou le dermatologue. En effet, le pharmacien ne peut pas réaliser d'examen clinique, *à contrario* du médecin généraliste, pourtant indispensable pour dégager du temps médical au dermatologue qui analyse les images mais aussi de l'importance de celui-ci dans le dépistage du mélanome.

Enfin, une trop faible participation des dermatologues au dispositif ne peut pas avoir d'impact significatif sur le dépistage du mélanome tel qu'il est présenté actuellement dans les officines françaises.

Quelles améliorations pourrait-t-on apporter au dispositif actuel en officine pour qu'il soit plus adapté afin d'offrir un dépistage plus sûr ?

Au-delà du rôle du pharmacien d'officine dans la prévention du cancer de la peau, est-il raisonnable de faire participer le spécialiste du médicament dans le dépistage précoce du mélanome en se privant des examens indispensables ?

Le pharmacien n'est pas autorisé à donner un diagnostic et engage sa responsabilité sur le plan civile, disciplinaire et pénal pour « exercice illégal de la médecine » réprimé par l'article L-4161-1 du CSP (159). Le pharmacien participe à orienter le patient vers un spécialiste et s'intègre alors comme un acteur dans le parcours de soin. En effet, un très bon clinicien ayant l'expérience et l'habitude de voir dans son cabinet des naevus typiques, atypiques, des carcinomes ou des mélanomes en consultation, pourra faire le diagnostic différentiel plus facilement et rapidement rassurer le patient en cas de lésion bénigne, ce qui n'est vraisemblablement pas du ressort du pharmacien d'officine même avec une formation de qualité.

Pour que ce dispositif puisse avoir un intérêt plus important, il doit s'ancrer de manière plus efficace, plus efficiente et plus globale dans le parcours de soin pour répondre aux enjeux du dépistage précoce du mélanome en officine, en coordination avec les autres acteurs du dépistage.

La participation du pharmacien au dispositif actuel prend du temps car il doit présélectionner les patients éligibles en recueillant leur consentement puis, choisir de scanner les lésions les plus à risque puis, envoyer les images sur la plateforme puis, expliquer à son patient la suite des opérations (remise d'un identifiant de connexion, délai de réponse...). Cette organisation est chronophage pour le pharmacien et même s'il était rémunéré pour cet acte (ce qui n'est pas le cas aujourd'hui), tous les pharmaciens ne pourraient pas proposer ce service à leur patientèle. Peut-être même qu'il ne serait pas nécessaire de proposer ce service dans toutes les officines sur le territoire national mais de réserver ce service dans les zones de désertification médicale. En effet, on propose déjà en 2021, l'accès en officine à des cabines de téléconsultation permettant d'avoir un médecin en ligne en quelques minutes pour les patients qui en ont le plus besoin, dans des zones où l'offre médicale est rare. Ces cabines de téléconsultation sont équipées, entre autres, d'un dermatoscope connecté que le patient peut utiliser pour montrer ses « grains de beauté » (et de les photographier) et être guidé directement par le médecin en ligne (médecin généraliste ou dermatologue) pour choisir les lésions les plus pertinentes. Au regard de l'ensemble des arguments avancés précédemment, il semblerait que les cabines de téléconsultation soient une réponse plus adaptée dans le dépistage précoce du mélanome en officine par rapport au dispositif Pharmabest.

En effet, la téléconsultation équipée d'outil permettant au médecin « d'ausculter » à distance, de contrôler des paramètres biologiques et de pouvoir communiquer avec son patient en

direct, semble offrir une meilleure performance (sensibilité et spécificité inclus) dans le cas du dépistage du mélanome en officine par rapport à la téléexpertise proposée par le groupement Pharmabest (tableau 10).

	Téléconsultation en officine pour le dépistage du mélanome	Téléexpertise en officine pour le dépistage du mélanome (pharmabest)
Modalités d’envoi des images	En direct	En différé
Le consulté / le consultant	Patient / médecin (généraliste ou dermatologue)	Pharmacien / dermatologue
Outils	Caméra et dermatoscope connecté	Dermatoscope
Prise en charge par la sécurité sociale	Oui	Non
Délai de réponse	Immédiat	15 jours au plus tard

Tableau 9: Principale différence entre les cabines de téléconsultation et le dispositif pharmabest pour le patient en officine.

Ces cabines de téléconsultation sont des services récents qui facilite la prise en charge des patients et ont l’avantage de répondre très rapidement à une demande pouvant être urgente et/ou qui nécessite l’avis d’un professionnel de santé notamment en dermatologie et pour les cancers de la peau.

Le dispositif pharmabest n’est pas inutile, cependant, la profession doit trouver un moyen pour rendre ce service mieux adapté, plus accessible et surtout rémunéré en contrepartie du temps consacré par le pharmacien. Il serait intéressant, par exemple, pour le pharmacien d’officine, de participer activement à la semaine de prévention et de dépistage des cancers de la peau par l’intermédiaire de ce dispositif, en offrant la possibilité de le rendre accessible et opérationnel pendant la campagne de dépistage et même avant, pour sensibiliser le plus tôt possible la population avant la période estivale. Le pharmacien doit se former à la sémiologie

du mélanome et des carcinomes cutanés avec les médecins, les kinésithérapeutes, les pédicures-podologues et avec tous les acteurs du dépistage en formation initiale (aux cours de ses études ou par un diplôme universitaire) de manière à mieux sélectionner les images envoyées au dermatologue afin d'éviter de le solliciter inutilement sur son temps médical.

CONCLUSION

Le mélanome cutané est le cancer de la peau le plus grave et sa détection précoce permet une guérison totale pratiquement sans séquelles grâce à la chirurgie dans la majorité des cas car elle permet d'intervenir avant la phase d'expansion métastatique (mélanome *in situ* et de faible épaisseur). L'apparition d'une tache pigmentée noire qui s'étend d'abord en surface, corroborée avec les critères de l'abécédaire, est la lésion la plus souvent retrouvée sur la peau des patients atteints de mélanome (mélanome superficiel extensif). Le mélanome superficiel extensif est aussi la forme de mélanome la plus connue dans l'esprit collectif et est peut-être la seule lésion recherchée en auto-dépistage. Cependant, le « diagnostic clinique » peut être difficile à faire soi-même, même pour cette forme clinique. En effet, lorsque ce type de mélanome est présent par exemple sur le visage, il peut se confondre avec d'autres lésions pigmentées souvent nombreuses à partir d'un certain âge (kératoses séborrhéiques, lentigos solaires...). De plus, il peut apparaître sur n'importe quelle partie du corps *de novo* ou à partir d'un naevus déjà présent sur la peau et localisé dans des zones parfois insoupçonnées et difficile d'accès (entre les orteils, sur le cuir chevelu, au niveau génital, sur l'oreille externe...) ce qui peut retarder le diagnostic. Le mélanome cutané peut se manifester au départ sous forme d'un petit kyste achromique nodulaire (mélanome nodulaire) ou à une lésion ressemblant *a priori* à un naevus atypique (mais qui s'étend) qui n'inquiète pas le patient, que ce soit parce-que, la lésion ne ressemble pas à un mélanome de forme « typique », l'évolution de la lésion se fait dans une zone peu propice à une observation rigoureuse ou le patient ne regarde jamais sa peau ou méconnaît les signes d'alertes.

La recherche a fait d'important progrès dans le mélanome. En effet, les patients atteints de mélanome métastatique en 2021 vivent plus d'un an dans 70 % des cas et presque la moitié sont encore en vie 5 ans après le diagnostic quand l'espérance de vie était de moins d'un an avant 2010. L'immunothérapie a permis effectivement cette avancée spectaculaire car la recherche a évolué rapidement mais encore beaucoup de patients résistent aux traitements systémiques. En 2021, la recherche continue afin de prédire l'efficacité des traitements, mieux comprendre les mécanismes de résistances aux traitements et améliorer le taux de guérison des stades avancés.

Le mélanome est un cancer grave mais en grande partie évitable. La lutte contre le mélanome commence chez soi et, plus on s'autoexamine, plus on sera nombreux à consulter un dermatologue, plus on sera en mesure d'intervenir précocement avec une guérison sans séquelle. En effet, l'importance de l'auto-dépistage semble capitale car on ne connaît peut-

être pas à l'heure actuelle, de meilleur moyen pour le dépister le plus tôt possible car le mélanome est le cancer « visible à l'œil nu ». Précisément sur ce point, d'après un sondage IPSOS réalisé en mai 2021 pour la SNDV, 93 % des dermatologues interrogés se rendent compte que leurs patients méconnaissent fortement les techniques d'auto-dépistage. Les opérations de sensibilisation du grand public par les laboratoires pharmaceutiques, engagés dans la prévention et le dépistage du mélanome, en collaboration avec les associations de patients, sont nécessaires et doivent continuer à travailler ensemble pour informer la population de l'importance capitale du dépistage précoce du mélanome cutané.

Le rôle du médecin généraliste dans le dépistage précoce du mélanome est indispensable car c'est surtout au généraliste que revient la détection des patients à risque et l'orientation vers le spécialiste en cas de suspicion de mélanome (et/de carcinome). Cependant, l'existence d'une pénurie de dermatologue en France depuis plusieurs années, conduit à un allongement important des délais de rendez-vous, qui place de plus en plus le médecin généraliste au repérage des tumeurs malignes. Ainsi, le médecin généraliste doit identifier de manière plus rigoureuse les lésions cancéreuses afin d'apprécier la nécessité de faire appel à l'expertise du dermatologue et évaluer le degré d'urgence. La dermatoscopie pour le dépistage du mélanome de faible épaisseur améliore de manière importante le diagnostic par rapport à l'examen clinique seul. En France, l'exercice de la dermatoscopie en médecine de ville est encore trop peu étendue alors qu'elle est pratiquée quotidiennement dans les pays anglo-saxons notamment en Australie.

Du côté des pharmaciens, professionnel de santé de proximité et participant aux actions de prévention, un petit réseau a commencé à se mettre place dans les officines de ville pour le dépistage précoce du mélanome par télé-dermoscopie en collaboration avec des dermatologues experts. Ce service permet essentiellement de s'appuyer sur la disponibilité du pharmacien pour obtenir beaucoup plus rapidement l'avis du spécialiste et faire entrer les patients à risque dans le parcours de soin. Malheureusement, ce dispositif ne s'est pas généralisé et il semblerait qu'il n'y ait pas eu d'impulsion à cette initiative dans les officines françaises. Le pharmacien a évidemment sa place dans le parcours de soin du patient atteint de mélanome mais il doit avant tout consacrer ses compétences avant tout à l'information, à la prévention et à l'orientation si nécessaire. Le dispositif semblait pourtant être intéressant pour augmenter la capacité des diagnostics car la participation de tous les professionnels de santé et paramédicaux au dépistage du mélanome est primordiale.

Aujourd'hui, dans l'ère du digital et des progrès informatiques, l'intelligence artificielle peut être mis à profit au service du dépistage du mélanome. En effet, la création de base de

données de masse ont permis le développement d'algorithme d'apprentissage profond (*deep learning*) capable de repérer les cancers de la peau après avoir entraîné « l'ordinateur » (réseau neuronal convolutif de GoogleNet Inception v4) à faire la différence entre des nævi bénins (20 %) et des mélanomes (80 %) sur une série de 300 photos. Cette machine montre alors une performance diagnostic supérieur (meilleure spécificité en utilisant la même sensibilité diagnostique) par rapport à 58 dermatologues membres de la Société internationale de dermatosocpie (160).

L'intelligence artificielle représente un aide majeur au diagnostic du mélanome et pourrait considérablement améliorer les performances du dépistage. L'intelligence artificielle doit rester un outil supplémentaire d'aide au diagnostic pour le dermatologue car un examen clinique approfondi est indispensable et indissociable au dépistage précoce.

BIBLIOGRAPHIE

1. Méliissopoulos A. La peau: structure et physiologie. 2012.
2. Structure et fonction de la peau - Troubles cutanés [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-cutan%C3%A9s/biologie-de-la-peau/structure-et-fonction-de-la-peau>
3. Anatomie fonctionnelle de la peau - [Internet]. microbiologiemedicale.fr. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/peau-anatomie/>
4. Sandrine Ellero-Simatos. L'hypoderme [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2013 [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?rubrique35>
5. Démarchez M. Biologie de la peau [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2021 [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article27>
6. Démarchez M. Les kératinocytes [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2011 [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?rubrique38>
7. Bahadoran P, Ortonne J-P, Ballotti R. Que " trafiquent " les mélanosomes ? Med Sci (Paris). 1 févr 2002;18(2):205-9.
8. Dermato-Info. la peau de couleur [Internet]. dermato-info.fr. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/fr/c-est-quoi-la-peau/la-peau-de-couleur>

9. Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, Wortsman J. Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiol Rev.* oct 2004;84(4):1155-228.
10. Les différences au niveau cellulaire entre peau claire et peau sombre — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques>.
11. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Bronzage et effets sanitaires liés aux rayonnements ultraviolets [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/article/bronzage-et-effets-sanitaires-lies-aux-rayonnements-ultraviolets>
12. Passeron T, Ballotti R, Ortonne J-P. Mélanogénèse. *EMC - Dermatologie-Cosmétologie.* 1 nov 2005;2(4):204-16.
13. Qu'est-ce qu'un cancer de la peau ? - Dépistage des cancers de la peau | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 10 août 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-des-cancers-de-la-peau/Les-cancers-de-la-peau>
14. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer.* 2015;136(5):E359-86.
15. Mélanome cutané | Cancer et environnement [Internet]. [cité 16 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/340-Melanome-cutane.ce.aspx>
16. Impact cellulaire des UV solaires [Internet]. Encyclopédie de l'environnement. 2016 [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.encyclopedie-environnement.org/vivant/impact-cellulaire-uv-solaires/>
17. Epidémiologie des cancers cutanés - Détection précoce des cancers de la peau [Internet]. [cité 14 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Detection-precoce-des-cancers-de-la-peau/Epidemiologie>
18. Panorama des cancers en France - Édition 2021 Édité par l'Institut national du cancer (INCa) [Internet]. [cité 18 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/showarticlefile/115173/index.pdf>
19. SPF. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Mélanome de la peau [Internet]. [cité 30 avr 2021]. Disponible sur: </import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-melanome-de-la-peau>
20. Tucker MA. Melanoma epidemiology. *Hematol Oncol Clin North Am.* juin 2009;23(3):383-95, vii.

21. Gandini S, Autier P, Boniol M. Reviews on sun exposure and artificial light and melanoma. *Prog Biophys Mol Biol*. déc 2011;107(3):362-6.
22. Infographie: Les prédispositions au cancer de la peau dans le monde [Internet]. Statista Infographies. [cité 7 mai 2021]. Disponible sur: <https://fr.statista.com/infographie/14897/les-predispositions-au-cancer-de-la-peau-dans-le-monde/>
23. ISO 28077:2006(fr), Spectre d'action de la photocarcinogénèse (cancers de la peau hors mélanome) [Internet]. [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui#iso:std:iso:28077:ed-1:v1:fr>
24. Sola Y, Lorente J. Contribution of UVA irradiance to the erythema and photoaging effects in solar and sunbed exposures. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 1 févr 2015;143:5-11.
25. Wang H-T, Choi B, Tang M. Melanocytes are deficient in repair of oxidative DNA damage and UV-induced photoproducts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 6 juill 2010;107(27):12180-5.
26. Song X, Mosby N, Yang J, Xu A, Abdel-Malek Z, Kadekaro AL. alpha-MSH activates immediate defense responses to UV-induced oxidative stress in human melanocytes. *Pigment Cell Melanoma Res*. déc 2009;22(6):809-18.
27. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 24 juill 2012;345:e4757.
28. Masson E. Tanning addiction and psychopathology: Further evaluation of anxiety disorders and substance abuse [Internet]. EM-Consulte. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/871089/tanning-addiction-and-psychopathology-further-eval>
29. Wu S, Han J, Laden F, Qureshi AA. Long-term ultraviolet flux, other potential risk factors, and skin cancer risk: a cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. juin 2014;23(6):1080-9.
30. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer*. sept 2005;41(14):2040-59.
31. Ribero S, Zugna D, Osella-Abate S, Glass D, Nathan P, Spector TD, et al. Prediction of high naevus count in a healthy U.K. population to estimate melanoma risk. *The British journal of dermatology*. 2016;
32. Les grains de beauté atypiques (Naevus dysplasiques) [Internet]. The Skin Cancer Foundation. [cité 18 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.skincancer.org/international/naevus-dysplasiques-et-risque-de-melanome/>

33. Le naevus chez l'enfant. Livret d'information pour les patients. Académie européenne de dermatologie et de vénéréologie. Copyright EADV 2019 [Internet]. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: https://www.therapeutique-dermatologique.org/IMG/pdf/9635-eadv_melanoma_4-moles_in_childhood-fr.pdf
34. Kamb A, Shattuck-Eidens D, Eeles R, Liu Q, Gruis NA, Ding W, et al. Analysis of the p16 gene (CDKN2) as a candidate for the chromosome 9p melanoma susceptibility locus. *Nat Genet.* sept 1994;8(1):23-6.
35. Zuo L, Weger J, Yang Q, Goldstein AM, Tucker MA, Walker GJ, et al. Germline mutations in the p16INK4a binding domain of CDK4 in familial melanoma. *Nat Genet.* janv 1996;12(1):97-9.
36. Hussussian CJ, Struewing JP, Goldstein AM, Higgins PA, Ally DS, Sheahan MD, et al. Germline p16 mutations in familial melanoma. *Nat Genet.* sept 1994;8(1):15-21.
37. RESERVES IU-TD. Orphanet: Mélanome malin familial [Internet]. [cité 18 sept 2021]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=618
38. Read J, Wadt KAW, Hayward NK. Melanoma genetics. *J Med Genet.* janv 2016;53(1):1-14.
39. Guedj M, Bourillon A, Combadières C, Rodero M, Dieudé P, Descamps V, et al. Variants of the MATP/SLC45A2 gene are protective for melanoma in the French population. *Hum Mutat.* sept 2008;29(9):1154-60.
40. Bertolotto C, Lesueur F, Giuliano S, Strub T, de Lichy M, Bille K, et al. A SUMOylation-defective MITF germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma. *Nature.* 19 oct 2011;480(7375):94-8.
41. RESERVES IU-TD. Orphanet: Xeroderma pigmentosum [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=910
42. RESERVES IU-TD. Orphanet: Syndrome de Werner [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=fr&Expert=902
43. RESERVES IU-TD. Orphanet: Mélanome malin familial [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?
44. IARC. Exposure to Artificial UV Radiation and Skin Cancer [Internet]. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Working-Group-Reports/Exposure-To-Artificial-UV-Radiation-And-Skin-Cancer-2006>

45. Gouvernement du Canada C canadien d'hygiène et de sécurité au travail. Cancer de la peau et le soleil : Réponses SST [Internet]. 2021 [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: https://www.cchst.ca/oshanswers/diseases/skin_cancer.html
46. Cadi R, Beani JC, Jacrot M, Pinel N, Amblard P. UV-induced squamous cell carcinomas in the hairless mouse. Morphological characteristics and transplantation in the syngenic and nude mouse. *Acta Derm Venereol.* 1991;71(1):32-6.
47. Rochette PJ, Therrien J-P, Drouin R, Perdiz D, Bastien N, Drobetsky EA, et al. UVA-induced cyclobutane pyrimidine dimers form predominantly at thymine–thymine dipyrimidines and correlate with the mutation spectrum in rodent cells. *Nucleic Acids Res.* 1 juin 2003;31(11):2786-94.
48. Kappes UP, Luo D, Potter M, Schulmeister K, Rüniger TM. Short- and long-wave UV light (UVB and UVA) induce similar mutations in human skin cells. *J Invest Dermatol.* mars 2006;126(3):667-75.
49. Setlow RB, Grist E, Thompson K, Woodhead AD. Wavelengths effective in induction of malignant melanoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 juill 1993;90(14):6666-70.
50. Cabines de bronzage : l'Anses rappelle le risque avéré de cancer de la peau | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/cabines-de-bronzage-l%E2%80%99anses-rappelle-le-risque-av%C3%A9r%C3%A9-de-cancer-de-la-peau>
51. Melnikova VO, Ananthaswamy HN. Cellular and molecular events leading to the development of skin cancer. *Mutat Res.* 1 avr 2005;571(1-2):91-106.
52. Halliday GM, Lyons JG. Inflammatory doses of UV may not be necessary for skin carcinogenesis. *Photochem Photobiol.* avr 2008;84(2):272-83.
53. Dommages de l'ADN induits par le rayonnement UVA : mécanismes photochimiques et paramètres cutanés impliqués dans la formation des dimères cyclobutane de pyrimidine [Internet]. Agence nationale de la recherche. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://anr.fr/Projet-ANR-07-PCVI-0004>
54. Douki T, Reynaud-Angelin A, Cadet J, Sage E. Bipyrimidine photoproducts rather than oxidative lesions are the main type of DNA damage involved in the genotoxic effect of solar UVA radiation. *Biochemistry.* 5 août 2003;42(30):9221-6.
55. Pouget JP, Douki T, Richard MJ, Cadet J. DNA damage induced in cells by gamma and UVA radiation as measured by HPLC/GC-MS and HPLC-EC and Comet assay. *Chem Res Toxicol.* juill 2000;13(7):541-9.
56. Rüniger TM, Kappes UP. Mechanisms of mutation formation with long-wave ultraviolet light (UVA). *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* févr 2008;24(1):2-10.

57. Klungland A, Rosewell I, Hollenbach S, Larsen E, Daly G, Epe B, et al. Accumulation of premutagenic DNA lesions in mice defective in removal of oxidative base damage. Proc Natl Acad Sci U S A. 9 nov 1999;96(23):13300-5.
58. Norval M, McLoone P, Lesiak A, Narbutt J. The effect of chronic ultraviolet radiation on the human immune system. Photochem Photobiol. févr 2008;84(1):19-28.
59. Quel est le degré d'exactitude de la dermoscopie, par rapport à l'inspection visuelle de la peau pour diagnostiquer le cancer de la peau (mélanome) chez les adultes ? [Internet]. [cité 19 sept 2021]. Disponible sur: https://www.cochrane.org/fr/CD011902/SKIN_quel-est-le-degre-dexactitude-de-la-dermoscopie-par-rapport-linspection-visuelle-de-la-peau-pour
60. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2019. Eur J Cancer. févr 2020;126:159-77.
61. Dermato-Info. la méthode ABCDE [Internet]. dermat-info.fr. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: https://dermato-info.fr/fr/les-conseils-dermato_tutos-peau/l%E2%80%99auto-examen-de-la-peau_la-m%C3%A9thode-ABCDE
62. Diagnostic d'un mélanome de la peau - Mélanome de la peau [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Diagnostic-et-bilan-initial>
63. Masson E. Naevus pigmentaires [Internet]. EM-Consulte. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/17429/naevus-pigmentaires>
64. Traitement par laser pour effacer les tâches pigmentaires | ML Esthetics [Internet]. ML Esthetics - Votre centre de Médecine Esthétique à Paris. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.ml-esthetics.com/les-traitements-laser-paris/taches-pigmentaires-paris/>
65. Kératose séborrhéique - Troubles dermatologiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 9 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/tumeurs,-excroissances>
66. Fiche de dermoscopie n° 7 [Internet]. Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie. 2018 [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.realites-dermatologiques.com/2018/02/fiche-de-dermoscopie-n7/>
67. Dermatofibromes - Troubles dermatologiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/tumeurs,-excroissances>

68. Hyperpigmentation - Troubles dermatologiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/troubles-de-la-pigmentation/hyperpigmentation>
69. Mélasma - A propos de la peau | EUCERIN [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.eucerin.fr/a-propos-de-la-peau/indications/melasma>
70. Pronostic et survie pour le mélanome - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/skin-melanoma/prognosis-and-survival/?region=on>
71. Johnpulle RAN, Johnson DB, Sosman JA. Molecular Targeted Therapy Approaches for BRAF Wild-Type Melanoma. *Curr Oncol Rep.* janv 2016;18(1):6.
72. Fedorenko IV, Gibney GT, Smalley KSM. NRAS mutant melanoma: biological behavior and future strategies for therapeutic management. *Oncogene.* 20 juin 2013;32(25):3009-18.
73. Neurofibromatose1-Encyclopédie Orphanet grand public.pdf [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Neurofibromatose1-FRfrPub185.pdf>
74. Classification TNM pour le mélanome (8e édition)-A. de la Fouchardière, É. Perron [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/26269.pdf>
75. Baltazare.fr. Cancer de peau : Le mélanome SSM - Définition et Traitement [Internet]. Syndicat National des Dermatologues-Vénérologues. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://dermatos.fr/le-dermato-soigne/melanome-ssm/>
76. Mélanome - Troubles dermatologiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/cancers-cutane>
77. Lee S. Types de mélanome [Internet]. Société canadienne du cancer. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/skin-melanoma/what-is-melanoma/types-of-melanoma>
78. Classification TNM (AJCC 8e édition)-Université de Montréal.pdf [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: http://mdsld.ca/wp-content/uploads/2018/03/dermato-chap1_tab-annexe6.pdf
79. Mélanome métastatique : avancées et espoirs [Internet]. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/melanome-metastatique-avancees-et-espoirs>

80. Stratégies de prise en charge - Réseau Mélanome Ouest [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.reseau-melanome-ouest.com/melanome/strategies-de-prise-en-charge.html>
81. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 1 juin 2016;17(6):757-67.
82. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 8 juin 2017;376(23):2211-22.
83. Résumé des caractéristiques du produit - ROFERON-A 4,5 millions d'unités internationales (UI), solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68475270&typedoc=R>
84. Kirkwood JM, Ernstoff MS. Interferons in the treatment of human cancer. *J Clin Oncol*. avr 1984;2(4):336-52.
85. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol*. janv 1996;14(1):7-17.
86. MUPHORAN (fotémustine), nitrosourée [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 21 mai 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2863546/fr/muphoran-fotemustine-nitrosouree
87. Fiche info - YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 juin 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66532840#>
88. Ugurel S, Röhm J, Ascierto PA, Flaherty KT, Grob JJ, Hauschild A, et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: The impact of novel therapies. *Eur J Cancer*. janv 2016;53:125-34.
89. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2 juill 2015;373(1):23-34.
90. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 27 juin 2002;417(6892):949-54.
91. Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:239-71.

92. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandalá M, Liskay G, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* oct 2018;19(10):1315-27.
93. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* nov 2020;21(11):1465-77.
94. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 5 oct 2017;377(14):1345-56.
95. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, Santinami M, Atkinson V, Mandalá M, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol.* 10 déc 2018;36(35):3441-9.
96. Blank CU, Rozeman EA, Fanchi LF, Sikorska K, van de Wiel B, Kvistborg P, et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med.* nov 2018;24(11):1655-61.
97. Jw J, Jm R, Tj H, Ab G, La K, Sn M, et al. Neoadjuvant systemic therapy for regionally advanced melanoma. *Journal of surgical oncology* [Internet]. mai 2018 [cité 8 juin 2021];117(6). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29228467/>
98. Tétu P, Allayous C, Oriano B, Dalle S, Mortier L, Leccia M-T, et al. Impact of radiotherapy administered simultaneously with systemic treatment in patients with melanoma brain metastases within MelBase, a French multicentric prospective cohort. *Eur J Cancer.* mai 2019;112:38-46.
99. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med.* 23 août 2018;379(8):722-30.
100. Long GV, Atkinson V, Lo S, Sandhu S, Guminski AD, Brown MP, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* mai 2018;19(5):672-81.
101. Cerezo M, Guemiri R, Druillennec S, Girault I, Malka-Mahieu H, Shen S, et al. Translational control of tumor immune escape via the eIF4F-STAT1-PD-L1 axis in melanoma. *Nat Med.* déc 2018;24(12):1877-86.
102. Montfort A, Bertrand F, Rochotte J, Gilhodes J, Filleron T, Milhès J, et al. Neutral Sphingomyelinase 2 Heightens Anti-Melanoma Immune Responses and Anti-PD-1 Therapy Efficacy. *Cancer Immunol Res.* 1 mai 2021;9(5):568-82.

103. imlygic-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 28 juin 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imlygic-epar-product-information_fr.pdf
104. Zhang G, Wang L, Cui H, Wang X, Zhang G, Ma J, et al. Anti-melanoma activity of T cells redirected with a TCR-like chimeric antigen receptor. *Sci Rep.* 6 janv 2014;4:3571.
105. de Gruijl FR. Skin cancer and solar UV radiation. *European Journal of Cancer.* 1 déc 1999;35(14):2003-9.
106. Eid M. Sun Exposure and Skin Cancer Prevention. In: Smelser NJ, Baltes PB, éditeurs. *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences* [Internet]. Oxford: Pergamon; 2001 [cité 7 mai 2021]. p. 15278-81. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B0080430767038791>
107. D. Y-M. Parents-mélanome et enfants-coup de soleil. *Option/Bio.* 1 févr 2015;26(521):11.
108. Meunier L, Estève E. Comportement des enfants vis-à-vis du soleil. *Éducation à l'exposition solaire. Ann Dermatol Venereol.* :3.
109. Saes da Silva E, Tavares R, Paulitsch F, Zhang L. Use of sunscreen and risk of melanoma and non-melanoma skin cancer: a systematic review and meta-analysis. *European journal of dermatology : EJD.* 5 avr 2018;28.
110. Coiffard LJM, Couteau C. Les produits solaires : des problèmes en termes d'efficacité. *Actualités Pharmaceutiques.* 1 févr 2013;52(523):35-40.
111. Couteau C, El-Boury S, Papis E, Sébille-Rivain V, Coiffard LJM. In vitro UV-A protection factor (PF-UVA) of organic and inorganic sunscreens. *Pharm Dev Technol.* 2009;14(4):369-72.
112. Qu'est-ce que le FPS, exactement? [Internet]. Jean Coutu. [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.jeancoutu.com/sante/conseils-sante/quest-ce-que-le-fps-exactement/>
113. Gorham ED, Mohr SB, Garland CF, Chaplin G, Garland FC. Do sunscreens increase risk of melanoma in populations residing at higher latitudes? *Ann Epidemiol.* déc 2007;17(12):956-63.
114. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol.* 20 janv 2011;29(3):257-63.
115. Saiag P, Sassolas B, Mortier L, Grange F, Robert C, Lhomel C, et al. EDIFICE Melanoma survey: knowledge and attitudes on melanoma prevention and diagnosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* févr 2015;29 Suppl 2:11-5.
116. Rm F, Eg R. The maillard reaction for sunlight protection. *Ann N Y Acad Sci.* 1 juin 2005;1043:174-83.

117. Mumford PB. Dihydroxyacetone. *British Journal of Dermatology*. 1960;72(7):279-80.
118. Faurschou A, Wulf HC. Durability of the sun protection factor provided by dihydroxyacetone. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. oct 2004;20(5):239-42.
119. Choquenot B, Couteau C, Papisaris E, Coiffard LJM. Foundations and self-tanning products: Do they provide any protection from the sun? *J Dermatol*. nov 2009;36(11):587-91.
120. Tsuruoka H, Khovidhunkit W, Brown BE, Fluhr JW, Elias PM, Feingold KR. Scavenger receptor class B type I is expressed in cultured keratinocytes and epidermis. Regulation in response to changes in cholesterol homeostasis and barrier requirements. *J Biol Chem*. 25 janv 2002;277(4):2916-22.
121. Grether-Beck S, Marini A, Jaenicke T, Stahl W, Krutmann J. Molecular evidence that oral supplementation with lycopene or lutein protects human skin against ultraviolet radiation: results from a double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Br J Dermatol*. mai 2017;176(5):1231-40.
122. Parrado C, Philips N, Gilaberte Y, Juarranz A, González S. Oral Photoprotection: Effective Agents and Potential Candidates. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:188.
123. Stahl W, Sies H. β -Carotene and other carotenoids in protection from sunlight. *Am J Clin Nutr*. nov 2012;96(5):1179S-84S.
124. Hercberg S, Ezzedine K, Guinot C, Preziosi P, Galan P, Bertrais S, et al. Antioxidant supplementation increases the risk of skin cancers in women but not in men. *J Nutr*. sept 2007;137(9):2098-105.
125. Protection UV et nouveau règlement sur les EPI : le soleil sans risques - Article de revue - INRS [Internet]. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=NO%2025>
126. Houston TP, Elster AB, Davis RM, Deitchman SD. The U.S. Preventive Services Task Force Guide to Clinical Preventive Services, Second Edition. AMA Council on Scientific Affairs. *Am J Prev Med*. mai 1998;14(4):374-6.
127. Wilson JMG, Jungner G, Organization WH. Principes et pratique du dépistage des maladies [Internet]. Genève : Organisation mondiale de la Santé; 1970 [cité 18 juin 2021]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41503>
128. COCHRANE AL, HOLLAND WW. VALIDATION OF SCREENING PROCEDURES. *British Medical Bulletin*. 1 janv 1971;27(1):3-8.
129. Sackett DL, Holland WW. Controversy in the detection of disease. *Lancet*. 23 août 1975;2(7930):357-9.

130. GUIDE MÉTHODOLOGIQUE : COMMENT ÉVALUER A PRIORI UN PROGRAMME DE DÉPISTAGE ? Mai 2004 [Internet]. [cité 18 juin 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_programme_depistage_rap.pdf
131. Chabot JM. [Evaluation of diagnostic or detection procedures. Validity of tests, sensitivity, specificity, predictive values. Definition of and indications for mass screening]. Rev Prat. 15 nov 1991;41(24):2529-32.
132. OMS | Les 10 principales causes de mortalité [Internet]. WHO. [cité 26 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/fr/>
133. Modalités de dépistage des cancers - Stratégies de dépistage [Internet]. [cité 15 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Strategies-de-depistage/Modalites-de-depistage-des-cancers>
134. Principaux facteurs de risque de cancer - Comment prévenir au mieux les cancers ? [Internet]. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Comment-prevenir-au-mieux-les-cancers/Principaux-facteurs-de-risque-de-cancer>
135. Soleil et cancer de la peau [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: /article/25943_soleil-et-cancer
136. Gaudy-Marqueste C, Bruneu Y, Wazaefi Y, Avril M-F, Triller R, Thomas L, et al. Le signe du vilain petit canard a une forte sensibilité et réduit fortement le nombre de nævus suspects à biopsier. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 1 déc 2015;142(12, Supplement):S464-5.
137. Atlas de la démographie médicale en France - Situation au 1er janvier 2016 - APHP DAJDP [Internet]. [cité 9 juin 2021]. Disponible sur: <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/atlas-de-la-demographie-medicale-en-france-situation-au-1er-janvier-2016/>
138. La moitié des rendez-vous sont obtenus en 2 jours chez le généraliste, en 52 jours chez l'ophtalmologiste | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. [cité 9 juin 2021]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/etudes-et-resultats/la-moitie-des-rendez-vous-sont-obtenus-en-2-jours-chez-le>
139. Anguis et al. - 2021 - Quelle démographie récente et à venir pour les pro.pdf [Internet]. [cité 13 juin 2021]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-03/DD76.pdf>
140. Cespharm - Contre le mélanome, apprenez à surveiller votre peau - brochure [Internet]. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/Prevention-sante/Catalogue/Contre-le-melanome-apprenez-a-surveiller-votre-peau-brochure>

141. OMS | UV Index [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: https://www.who.int/uv/intersunprogramme/activities/uv_index/fr/
142. Masson E. Intérêt du SAMScore dans le dépistage du mélanome [Internet]. EM-Consulte. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/674071/interet-du-samscore-dans-le-depistage-du-melanome>
143. Article L6316-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 14 juin 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038887059/
144. Décret n° 2010-1229 du 19 octobre 2010 relatif à la télémedecine. 2010-1229 oct 19, 2010.
145. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [cité 14 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
146. La téléconsultation : une pratique facilitée en période de crise sanitaire [Internet]. [cité 14 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A14322>
147. Eminović N, de Keizer NF, Wyatt JC, ter Riet G, Peek N, van Weert HC, et al. Teledermatologic consultation and reduction in referrals to dermatologists: a cluster randomized controlled trial. *Arch Dermatol.* mai 2009;145(5):558-64.
148. Sm L, A M, K K, D N, Ma W. Teledermatology: key factors associated with reducing face-to-face dermatology visits. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. sept 2014 [cité 15 juin 2021];71(3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24704089/>
149. Ford JA, Pereira A. Does teledermatology reduces secondary care referrals and is it acceptable to patients and doctors?: a service evaluation. *J Eval Clin Pract.* août 2015;21(4):710-6.
150. Quigley EA, Tokay BA, Jewell ST, Marchetti MA, Halpern AC. Technology and Technique Standards for Camera-Acquired Digital Dermatologic Images: A Systematic Review. *JAMA Dermatol.* août 2015;151(8):883-90.
151. Wolner ZJ, Yélamos O, Liopyris K, Rogers T, Marchetti MA, Marghoob AA. Enhancing Skin Cancer Diagnosis with Dermoscopy. *Dermatol Clin.* oct 2017;35(4):417-37.
152. Marwaha SS, Fevrier H, Alexeeff S, Crowley E, Haiman M, Pham N, et al. Comparative effectiveness study of face-to-face and teledermatology workflows for diagnosing skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* nov 2019;81(5):1099-106.

153. Marchetti MA, Codella NCF, Dusza SW, Gutman DA, Helba B, Kalloo A, et al. Results of the 2016 International Skin Imaging Collaboration International Symposium on Biomedical Imaging challenge: Comparison of the accuracy of computer algorithms to dermatologists for the diagnosis of melanoma from dermoscopic images. *J Am Acad Dermatol*. févr 2018;78(2):270-277.e1.
154. Quel est le degré d'exactitude de la dermoscopie, par rapport à l'inspection visuelle de la peau pour diagnostiquer le cancer de la peau (mélanome) chez les adultes ? [Internet]. [cité 16 avr 2021]. Disponible sur: [/fr/CD011902/SKIN_quel-est-le-degre-dexactitude-de-la-dermoscopie-par-rapport-linspection-visuelle-de-la-peau-pour](#)
155. Forzy L. Accès aux soins et pratiques de recours. :66.
156. Décret n° 2018-841 du 3 octobre 2018 relatif aux conseils et prestations pouvant être proposés par les pharmaciens d'officine dans le but de favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes - Légifrance [Internet]. [cité 15 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000037466340>
157. Qui sommes nous ? - Pharmabest [Internet]. [cité 18 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmabest.com/qui-sommes-nous>
158. Nombre d'officines - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 18 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Secteurs-d-activite/Officine/Cartes-departementales-Officine/Nombre-d-officines>
159. Chapitre 1er : Exercice illégal. (Articles L4161-1 à L4161-6) - Légifrance [Internet]. [cité 6 juill 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA00006171288/
160. Haenssle HA, Fink C, Schneiderbauer R, Toberer F, Buhl T, Blum A, et al. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol*. 1 août 2018;29(8):1836-42.

Nom - Prénoms : VETILLARD William, Jean-Baptiste, Paul

Titre de la thèse : Le point sur le mélanome en 2021- Intérêt du dispositif Pharmabest®

Résumé de la thèse :

Le mélanome cutané est le cancer de la peau le plus grave et sa détection précoce permet une guérison totale pratiquement sans séquelles grâce à la chirurgie. Le cancer de la peau est un cancer toujours « visible à l'œil nu » mais peut avoir une localisation difficile à repérer surtout qu'il peut se confondre avec d'autres lésions hyper-pigmentées de la peau. L'auto-dépistage reste à l'heure actuelle le moyen le plus efficace pour détecter le plus précocement possible la tumeur primaire. Le binôme médecin généraliste-dermatologue est la clé de voûte dans le dépistage précoce et le parcours de soin des patients atteints de mélanome. Et si demain, le pharmacien d'officine participait activement au dépistage précoce du mélanome en prenant une photo d'un nævi jugé suspect par le patient à l'aide d'un dermoscope en collaboration avec des dermatologues experts participants ? Quel serait l'intérêt de ce service de dépistage dans le parcours de soin du patient ?

MOTS CLÉS

MELANOME, CANCER, DEPISTAGE, PHARMABEST

JURY

PRÉSIDENT : Mme Céline COUTEAU, MCU-HDR de Cosmétologie

**ASSESEURS : Mme Laurence COIFFARD, PU de Cosmétologie
M. Nicolas IMBERT, Docteur en pharmacie**

Adresse de l'auteur : 70 rue Léon Barbier – 78400 Chatou