



Stratégies thérapeutiques actuelles dans la prise en charge des mélanomes et éducation thérapeutique du patient, de l'hôpital à l'officine

Thomas Kassab

► To cite this version:

Thomas Kassab. Stratégies thérapeutiques actuelles dans la prise en charge des mélanomes et éducation thérapeutique du patient, de l'hôpital à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2015. hal-01732542

HAL Id: hal-01732542

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732542>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

UNIVERSITE DE LORRAINE

2015

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement le 17 avril 2015

sur un sujet dédié à :

**STRATEGIES THERAPEUTIQUES ACTUELLES
DANS LA PRISE EN CHARGE DES MELANOMES ET
EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT, DE
L'HOPITAL A L'OFFICINE**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Thomas KASSAB

né le 9 mai 1988 à Saint-Avold (57)

Membres du Jury

Président : Pr Jean-Louis Merlin

Professeur des Universités à la Faculté de
Pharmacie de Nancy, Pharmacien Hospitalier
responsable de l'unité biologie des tumeurs à
l'Institut de Cancérologie de Lorraine

Juges : Dr François TRUCHETET

Dermatologue au CHR Metz-Thionville

Dr Véronique NOIREZ

Pharmacien Hospitalier au CHR-Metz-Thionville

Dr Perrine LANHER

Pharmacien Hospitalier au CHR-Metz-Thionville

Dr Marie SOCHA

Maître de Conférences à la Faculté de
Pharmacie de Nancy, Pharmacien hospitalier au
CHU de Nancy

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine
Responsables de la filière Industrie

Béatrice FAIVRE
Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Béatrice DEMORE
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Raphaël DUVAL
Marie-Paule SAUDER
Béatrice FAIVRE

Responsable de la filière Hôpital
Responsable Pharma Plus ENSIC
Responsable Pharma Plus ENSAIA
Responsable de la Communication
Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle
Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage
Responsables des échanges internationaux
Responsable ERASMUS

Béatrice FAIVRE

Bertrand RIHN
Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDIAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

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

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU		

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86	Droit en Santé
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

*Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

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

SERMENT DES APOTHICAIRES

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

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

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

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

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

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

REMERCIEMENTS

Au Professeur Jean-Louis MERLIN, qui me fait l'honneur de présider ce jury, pour sa gentillesse et sa disponibilité,

Au Docteur Véronique NOIREZ qui m'a proposé ce sujet de travail, et qui m'a fait l'honneur de le mener à bien,

Au Docteur François TRUCHETET, qui m'a fait confiance pour mener à bien ce travail en collaboration avec son service de dermatologie,

Au Docteur Marie SOCHA, qui m'a accordé sa confiance pour m'accompagner tout au long de ce travail et pour sa précieuse relecture,

Au Docteur Perrine LANHER, pour son aide précieuse, sa disponibilité et pour son soutien agréable et sans faille durant toutes les démarches d'écriture, de lecture et relecture de ce travail, mais également durant mon année d'externat, merci infiniment,

Au Professeur Raphaël DUVAL, et à son équipe du laboratoire de Professeur FINANCE, qui m'a soutenu, encouragé et a enrichi mes connaissances durant toutes mes années d'études,

Au personnel de la pharmacie de l'Hôpital de Bel-Air pour m'avoir accompagné durant mon externat, et dédicace spéciale à la 'bulle' qui a rythmé ma vie,

Au service d'oncologie de l'Hôpital de Bel-Air, avec lequel j'ai tant appris,

A toute l'équipe de dermatologie du Docteur TRUCHETET pour son amabilité et sa collaboration pour ce travail,

A l'Hôpital de Lunéville, en particulier Docteur Vanessa VOUAUX, pour son aide et sa relecture,

Aux co-titulaires de la Pharmacie Saint-Sébastien de Nancy, pour leur bienveillance et pour le plaisir de travailler avec toute leur équipe,

A Madeline, présente tout au long de ces années de pharmacie, pour le meilleur, et même le pire, c'était long, mais moins douloureux grâce à ta présence,

A mes Marie(s) pour vos présences, vos soutiens et vos bonnes humeurs durant ces nombreuses années depuis 1994, merci pour ces beaux moments passés ensembles,

A Julien, qui a su supporter mes angoisses et mes doutes et qui m'a soutenu en tout point : voilà, je l'ai finie cette thèse !

A Max', pour sa bonne humeur, et sa présence durant toutes les épreuves et aléas de la vie,

A Fabienne et Yves, de Radio Fajet, qui m'ont fait confiance et qui m'ont permis de réaliser un beau projet, et de me réaliser,

A tous ceux que j'ai sollicité pour la relecture de ma thèse et qui ont répondu présent,

A mes amis, présents tout au long de mon parcours, et pour des années encore je l'espère,

A mes parents, qui ont toujours cru en moi. Que ce travail soit une marque de mon amour et de toute ma reconnaissance. Clin d'œil à mon père toujours là en back stage, et à ma mère présente et attentive à chaque instant.

A mon frère, à Lydie et à mon filleul Nathan, que j'aime plus que tout,

A mes oncles, et à mes tantes,

A mes grands-parents, j'aurais tellement aimé que vous soyez là le jour J, je vous dédie cette thèse.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
LA PEAU.....	3
1. LA PEAU : UN ORGANE A PART ENTIERE	3
2. STRUCTURE DE LA PEAU	3
2.1. <i>Les différentes couches</i>	3
2.2. <i>Les fonctions et les variations de la peau</i>	4
2.3. <i>L'épiderme</i>	5
2.3.1. Les kératinocytes	6
2.3.2. Les autres composants cellulaires	7
2.4. <i>Le derme</i>	8
2.5. <i>L'hypoderme</i>	8
3. LES MELANOCYTES	9
3.1. <i>Localisation</i>	9
3.2. <i>Origines</i>	9
3.2.1. Structure	10
3.2.2. Les mélanosomes.....	10
3.3. <i>Les mélanines</i>	11
4. CLASSIFICATION DES TYPES DE PEAU	12
4.1. <i>Les phototypes</i>	12
4.2. <i>Les facteurs de risques d'apparition de mélanome</i>	13
LE RAYONNEMENT ULTRAVIOLET	14
1. LE RAYONNEMENT SOLAIRE.....	14
2. LES DIFFERENTES CLASSES D'UV	14
3. LES EFFETS DU RAYONNEMENT ULTRAVIOLET.....	14
3.1. <i>UVA & UVB : des effets contrastés</i>	14
4. LE BRONZAGE	15
4.1. <i>La blancheur du visage : une symbolique</i>	15
4.2. <i>Processus du bronzage</i>	16
5. LES BIENFAITS DES UV	17
5.1. <i>Rachitisme et vitamine D</i>	17
5.2. <i>Lupus vulgaire</i>	19
5.3. <i>Psoriasis</i>	19
5.4. <i>Vitiligo</i>	19
6. LES DOMMAGES CAUSES PAR LES UV	20
6.1. <i>L'érythème actinique – coup de soleil</i>	20
6.2. <i>Dommages sur la machinerie cellulaire</i>	20
6.3. <i>Dommages sur l'immunité</i>	22
6.4. <i>Le photovieillissement</i>	23
6.5. <i>L'addiction aux UV</i>	24
7. RESUME DES ACTIONS DES EFFETS DES RAYONNEMENTS UV	25
PREVENTION DES MELANOMES ET DES DOMMAGES LIES A L'EXPOSITION AU SOLEIL	27
1. PREVENTION A L'OFFICINE	27
1.1. <i>Comportement des Français vis-à-vis du soleil</i>	27
1.2. <i>Prévention primaire</i>	28
2. PHOTOPROTECTION CUTANEE	28
2.1. <i>Photoprotection naturelle</i>	28

2.2.	<i>Photoprotection externe</i>	29
3.	DEUX FAMILLES DE FILTRES ANTI-UV	29
3.1.	<i>Les filtres chimiques</i>	30
3.2.	<i>Ecrans minéraux</i>	31
4.	INDICES DE PROTECTION	31
5.	UTILISATION DE PRODUITS DE PROTECTION SOLAIRE	32
6.	ALLERGIES ET DANGERS ASSOCIES	33
7.	AUTRES STRATEGIES DE PREVENTION PRIMAIRE	34
8.	PREVENTION SECONDAIRE	35
	PRISE EN CHARGE DES MELANOMES	36
1.	SYMPTOMATOLOGIE	36
2.	DEPISTAGE	37
3.	DEMARCHE DIAGNOSTIQUE	37
3.1.	<i>Interrogatoire</i>	37
3.2.	<i>Examen clinique</i>	37
3.3.	<i>Dermoscopie</i>	38
3.4.	<i>Confirmation du diagnostic</i>	39
3.5.	<i>Biopsie</i>	39
3.6.	<i>L'examen anatomo-pathologique</i>	39
3.7.	<i>Mutation B-Raf V600E</i>	41
3.8.	<i>Classification TNM</i>	41
4.	TRAITEMENTS	43
4.1.	<i>Arsenal thérapeutique</i>	43
4.2.	<i>Stratégies thérapeutiques</i>	44
4.3.	<i>La chirurgie</i>	44
4.3.1.	<i>L'exérèse élargie</i>	44
4.3.2.	<i>Curetage ganglionnaire</i>	45
4.3.3.	<i>Les effets secondaires de la chirurgie</i>	45
4.4.	<i>La radiothérapie</i>	46
4.4.1.	<i>Indications</i>	46
5.	L'IMMUNOTHERAPIE	47
5.1.	<i>L'interféron α</i>	47
5.1.1.	<i>Déroulement de l'immunothérapie par interféron</i>	47
5.1.2.	<i>Effets secondaires de l'interféron</i>	48
5.2.	<i>Yervoy® - ipilimumab</i>	48
5.2.1.	<i>Déroulement</i>	49
5.2.2.	<i>Effets secondaires de l'ipilimumab</i>	49
5.2.3.	<i>Conduite à tenir face aux effets secondaires</i>	50
6.	CHIMIOOTHERAPIE CYTOTOXIQUE	50
7.	CHIMIOOTHERAPIE INTRA VEINEUSE	51
7.1.	<i>Déroulement</i>	51
7.2.	<i>Principaux effets secondaires</i>	52
7.3.	<i>Effets indésirables</i>	53
7.3.1.	<i>Effets indésirables du Deticène® - dacarbazine</i>	53
7.3.2.	<i>Effets indésirables du Muphoran® - fotémustine</i>	54
7.4.	<i>Conduite à tenir</i>	54
7.4.1.	<i>Protocole pour le Deticène® - dacarbazine</i>	54
7.4.2.	<i>Protocole pour le Muphoran® - fotémustine</i>	55
7.4.3.	<i>Prémédications</i>	55
8.	CHIMIOOTHERAPIE PER OS	55
8.1.	<i>Spécialités</i>	55
8.2.	<i>Effets indésirables</i>	56
8.2.1.	<i>Principaux effets indésirables de la Bélustine®</i>	56
8.2.2.	<i>Principaux effets indésirables du Zelboraf®</i>	56
8.2.3.	<i>Principaux effets indésirables du Tafenlar®</i>	56

L'EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT EN CANCEROLOGIE	58
1. DEFINITION DE L'ETP	58
2. L'ETP EN PRATIQUE	59
ETUDE DE LA POPULATION - PROJET D'OUTILS D'ETP.....	61
1. OBJECTIFS.....	61
2. MATERIELS ET METHODES	61
2.1. <i>Etude rétrospective via le PMSI.....</i>	62
2.2. <i>Questionnaire.....</i>	62
3. RESULTATS	66
3.1. <i>Résultats de l'étude rétrospective.....</i>	66
3.2. <i>Résultats du questionnaire.....</i>	67
3.2.1. Habitudes de vie	68
3.2.2. Antécédents médicaux	69
3.2.3. Prise en charge de la pathologie	69
3.2.4. Effets indésirables.....	70
3.3. <i>Mise en œuvre de l'ETP dans la prise en charge du mélanome</i>	71
3.4. <i>Les entretiens thérapeutiques.....</i>	71
3.5. <i>Réalisation d'un programme d'ETP personnalisé.....</i>	73
3.6. <i>Création d'outils de conseils aux patients</i>	73
3.7. <i>Création d'outils de conseils aux professionnels de santé.....</i>	76
3.7.1. La Bélustine® – lomustine	76
3.7.3. Le Zelboraf® - vémurafénib.....	79
3.7.4. Le Tafinlar® - dabrafénib.....	81
DISCUSSION	83
CONCLUSION	87
ANNEXE	88
1. EXTRAIT DU PMSI.....	88
2. PROTOCOLES DETICENE®	89
3. PROTOCOLES MUPHORAN®	91
4. PROTOCOLES YERVOY®	93
BIBLIOGRAPHIE.....	95

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : LES STRUCTURES DE LA PEAU (43).....	4
FIGURE 2 : VARIATION DE L'ACTIVITE MELANOCYTAIRE EN FONCTION DU PHOTOTYPE (64).	5
FIGURE 3 : STRUCTURE DE L'EPIDERME (54).....	6
FIGURE 4 : LES KERATINOCYTES ET LA PIGMENTATION DE L'EPIDERME (59)	7
FIGURE 5 : OBSERVATION D'UN MELANOCYTE HUMAIN AU MET (44)	10
FIGURE 6 : SCHEMA DE SYNTHESE DES MELANINES (55)	12
FIGURE 7 : PROFONDEUR DE PENETRATION DES UV ET IR DANS LA PEAU (65).....	15
FIGURE 8 : SYNTHESE DE LA VITAMINE D (45)	18
FIGURE 9 : ILLUSTRATION D'UN ERYTHEME ACTINIQUE (56).....	20
FIGURE 10 : EXEMPLE DE MUTATION DU CODE GENETIQUE ENGENDRE PAR LES UV (62).	21
FIGURE 11 : RELATION ENTRE LES UV, LES DOMMAGES SUR L'ADN ET LA GENESE DE MELANOMES (53).....	22
FIGURE 12 : EFFETS DES UV SUR LES FIBRES DE LA MATRICE EXTRACELLULAIRE DU DERMIS (63)	23
FIGURE 13 : ILLUSTRATION D'UN PHOTOVIEILLISSEMENT CUTANE (A GAUCHE) PAR RAPPORT A UNE PEAU NON PHOTO-VIEILLIE (A DROITE) (58).....	24
FIGURE 14 : PHOTO D'UNE MALADE SOUFFRANT DE TANOREXIE (52).....	25
FIGURE 15 : MOLECULE D'OXYBENZONE (61)	30
FIGURE 16 : MOLECULE DE TALC (60).....	31
FIGURE 17 : DENSITE (POUR 100 000 HABITANTS) DES MEDECINS EN DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE EN 2010 EN FRANCE (50).....	35
FIGURE 18 : PHOTOGRAPHIE D'UN MELANOME (57).....	36
FIGURE 19 : REGLE ABCDE A APPLIQUER SUR UN GRAIN DE BEAUTE (51).....	38
FIGURE 20 : PHOTO D'UN DERMOSCOPE (47).....	38
FIGURE 21 : ILLUSTRATION D'UNE CICATRICE DE BIOPSIE CUTANEE (49)	39
FIGURE 22 : LES DIFFERENTS STADES DE MELANOMES (48).....	43
FIGURE 23 : PHOTOGRAPHIE D'UN LYMPHOEDEME DE LA JAMBE GAUCHE (46)	46
FIGURE 24: QUESTIONNAIRE D'EVALUATION.....	65
FIGURE 25 : GRAPHIQUE REPRESENTANT L'AGE DES PATIENT SUIVIS	66
FIGURE 26 : GRAPHIQUE REPRESENTANT LA LOCALISATION MOYENNE EN POURCENTAGE DES MELANOMES (N=12)	67
FIGURE 27 : PHENOTYPES DE PEAU, COULEURS DES YEUX ET DES CHEVEUX DES DOUZE PATIENTS INTERROGES (N=12).	68
FIGURE 28 : HABITUDES DE PROTECTION VIS-A-VIS DU SOLEIL (N=12)	68
FIGURE 29 : ANTECEDENTS MEDICAUX DE LA POPULATION ETUDIEE (N=12)	69
FIGURE 30 : PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DU MELANOME CHEZ LA POPULATION ETUDIEE (N=12)	70
FIGURE 31 : EFFETS SECONDAIRES OBSERVES CHEZ LA POPULATION ETUDIEE (N=12)	70

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : LES DIFFERENTS PHENOTYPES DE PEAU.	13
TABLEAU 2 : TABLEAU RECAPITULATIF DES EFFETS DES RAYONNEMENTS UV.	26
TABLEAU 3 : INDICE DE BRESLOW.	40
TABLEAU 4 : LES INDICES DE CLARK.	40
TABLEAU 5 : MOLECULES DE CHIMIOTHERAPIE DE PREMIERE ET SECONDE LIGNE UTILISABLES.	51
TABLEAU 6 : QUESTIONNAIRE GUIDE LORS DU DIAGNOSTIC EDUCATIF.	71
TABLEAU 7 : TABLEAU DE RECUEIL DU DIAGNOSTIC EDUCATIF.	72
TABLEAU 8 : QUESTIONNAIRE GUIDE LORS DU DIAGNOSTIC EDUCATIF.	73
TABLEAU 9 : FICHE CONSEIL DESTINEE AUX PATIENTS SOUS TAFINLAR®.	74
TABLEAU 10 : FICHE CONSEIL DESTINEE AUX PATIENTS SOUS ZELBORAF®.	75
TABLEAU 11 : FICHE CONSEILS DE LA BELUSTINE®.	78
TABLEAU 12 : FICHE CONSEILS DU ZELBORAF®.	80
TABLEAU 13 : FICHE CONSEILS DU TAFINLAR®.	82

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : EXTRAIT DU PMSI.....	88
ANNEXE 2 : PROTOCOLES DETICENE®.....	89
ANNEXE 3 : PROTOCOLES MUPHORAN®	91
ANNEXE 4 : PROTOCOLES YERVOY®	93

LISTE DES ABREVIATIONS

Abréviation	Nom complet
AEG	Altération de l'État Général
BGLS	Biopsie du Ganglion Lymphatique Sentinelle
DEM	Dose Érythémale Minimale
ETP	Education Thérapeutique Du Patient
FPS	Facteur de Protection Solaire
IP	Indice de Protection
LDH	Lactate Déshydrogénase
MUI	Millions d'Unités Internationales
PAC	Cathéter à chambre implantable
POMC	Pro-Opio-Mélano-Cortine
REG	Réticulum Endoplasmique Granulaire
ROS	Espèce Réactive de l'Oxygène
RCP	Réunions de concertation pluridisciplinaire
SPF	Sun Protection Factor
UMAC	Unité de Médecine Ambulatoire de Chimiothérapie
UV	Ultra Violet

PROLOGUE

L'évolution du corps comme celle de l'esprit a son histoire, ses retours, ses progrès et son déficit. Cette nuance seulement : la couleur. Quand on va pendant l'été aux bains du port, on prend conscience d'un passage simultané de toutes les peaux, du blanc au doré, puis au brun, et pour finir à une couleur tabac qui est à la limite extrême de l'effort de transformation dont le corps est capable.

Albert Camus, *L'été*
(Gallimard, 1954)

INTRODUCTION

Chaque année est organisée une journée nationale de prévention et dépistage des cancers cutanés, le but étant notamment de rappeler les règles élémentaires de protection solaire et de surveillance des grains de beauté.

En effet, on les nomme délicatement "mouche" ou encore "de beauté", mais ces derniers ne sont pas uniquement source d'inspiration, à l'image de la célèbre mouche de Marilyn Monroe. Souvent, ce sont ces mêmes grains de beauté qui sont sources de craintes. Ainsi, ils doivent faire l'objet d'une étroite surveillance pour prévenir et repérer à temps d'éventuelles évolutions en cancers cutanés, comme les mélanomes.

Par rapport aux carcinomes baso ou spinocellulaires, les mélanomes, sont les cancers de la peau les plus graves (1). Ils se développent au sein des cellules qui synthétisent la substance qui colore la peau : la mélanine. Selon l'Institut National du Cancer (INCa), les cas de ces cancers cutanés ont plus que triplé depuis 30 ans, avec 9780 nouveaux cas estimés en 2011 (2).

L'apparition des cancers cutanés est corrélée à l'exposition aux rayonnements ultraviolets (UV), qu'ils soient naturels ou artificiels. En effet, parallèlement à cette augmentation, s'est également démocratisée la fréquentation des cabines de bronzage.

Alors que jusqu'au XIXème siècle, la mode était à une peau dénuée de tout hâle (3) et payer pour bronzer relevait de l'ineptie, aujourd'hui dans notre société, le bronzage est considéré comme un atout esthétique indiscutable et un symbole de bonne santé. Phénomène paradoxal car le bronzage n'est qu'une réponse physiologique de la peau face aux agressions des UV. En effet, la pigmentation de la peau est le résultat d'un processus complexe incluant la synthèse de la mélanine dans les mélanocytes. Cette même mélanine ayant pour rôle essentiel de protéger la peau.

Or, tous les humains ne sont pas égaux face à ce processus : bien que le nombre de mélanocytes soit sensiblement identique chez les individus blancs, noirs ou encore

asiatiques, le niveau d'activité des mélanocytes, le type de mélanine synthétisée et le nombre de grains de beauté varient d'une personne à une autre (4).

Ainsi, les personnes à peau claire, ayant une faible habilité à bronzer, ou présentant des tâches de rousseur, ont un risque double d'avoir un mélanome (4) et nécessitent une surveillance encore plus accrue.

La surexposition aux rayonnements UV a des effets sur la peau, les yeux et probablement le système immunitaire. Beaucoup de personnes oublient que ces effets s'accumulent avec le temps. Le comportement vis-à-vis de l'exposition UV détermine aujourd'hui les risques que l'on a de développer un cancer cutané, et il est plus que jamais crucial d'informer les patients sur les origines de leur cancer cutané et les thérapeutiques actuelles, mais surtout d'informer et prévenir les personnes saines quant aux dangers des rayonnements UV et des différents moyens de protection, notamment lors de séances d'éducation thérapeutique.

Or le pharmacien d'officine est en première ligne dans le conseil préventif pour des produits de protection solaire de parapharmacie, et aussi dans le versant curatif avec les nouveaux médicaments autrefois réservés à l'usage hospitalier mais que l'on retrouve aujourd'hui au comptoir (comme le Tabinlar®) via l'éducation thérapeutique, pour laquelle le pharmacien prend de plus en plus de place.

Afin de conseiller au mieux les patients au sein de l'officine, après avoir effectué des rappels histologiques, nous allons nous intéresser aux effets réels causés par les rayonnements UV, Puis nous nous intéresserons aux différents moyens de prévention et de thérapeutiques actuels dans la prise en charge des mélanomes. Enfin, en dernière partie, nous étudierons la population suivie pour cette pathologie à l'Hôpital de Bel-Air de Thionville, via des questionnaires et un recueil PMSI, dans le but d'élaborer des outils de prise en charge adaptés, dans le cadre d'éducation thérapeutique.

LA PEAU

1. La peau : un organe à part entière

Avec une superficie moyenne de 2 m² et un poids moyen de 5 kg, la peau est un organe à part entière, et c'est d'ailleurs l'organe le plus grand du corps humain (5).

Ainsi, face aux multiples agressions de l'environnement extérieur, la peau exerce une protection face à des agressions de tout genre :

- mécaniques,
- biologiques,
- chimiques,
- physiques.

Mais la peau ne joue pas uniquement un rôle de barrière physique, elle a véritablement un rôle multifonctionnel. Aussi, s'ajoutent à ses fonctions, de nombreuses autres activités essentielles au bon fonctionnement de l'organisme :

- neurosensorielle (6),
- thermique (7),
- biochimique : synthèse de la vitamine D₃ (5) développée dans le chapitre 2,
- immunitaire (8).

2. Structure de la peau

2.1. Les différentes couches

Classiquement, la peau est subdivisée en 3 couches, toutes différentes et présentant des fonctions qui leurs sont propres (figure 1). Nous retrouvons ainsi successivement, de la superficie vers la profondeur :

- l'épiderme,
- le derme,
- l'hypoderme.

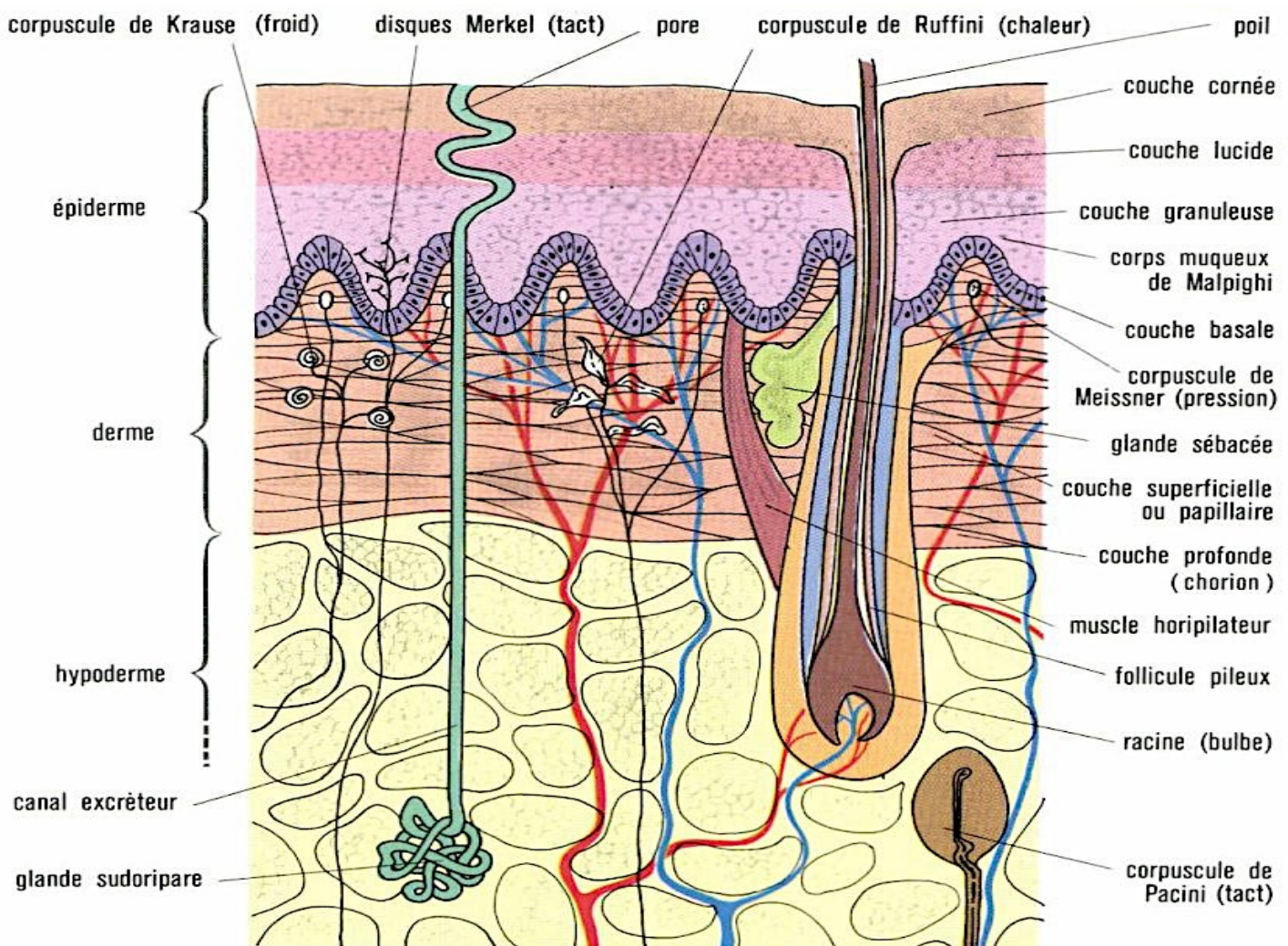


Figure 1 : les structures de la peau (43)

2.2. Les fonctions et les variations de la peau

L'épiderme a avant tout un rôle de barrière face aux agressions extérieures. Il se différencie des autres couches par sa couche cornée présente à sa surface. Le derme quant à lui apporte un soutien mécanique. Enfin, l'hypoderme a avant tout un rôle thermique via le stockage des graisses.

Bien que la peau soit composée uniformément de ces 3 couches, des variations existent en fonction de l'emplacement. Ainsi, on peut par exemple remarquer la présence ou l'absence de sous-organes comme les follicules pilosébacés, les glandes sudorales ou encore les phanères.

Variant du simple au double, l'épaisseur de la peau est également importante : de 50 μm sur les paupières jusqu'à plus de 1 mm sur la plante des pieds (7,9).

Mais encore, les variations de couleurs de peau, entre un individu d'origine africaine, asiatique ou caucasienne ne sont nullement dues à une différence de nombre de mélanocytes, mais à une différence de leur activité (figure 2).

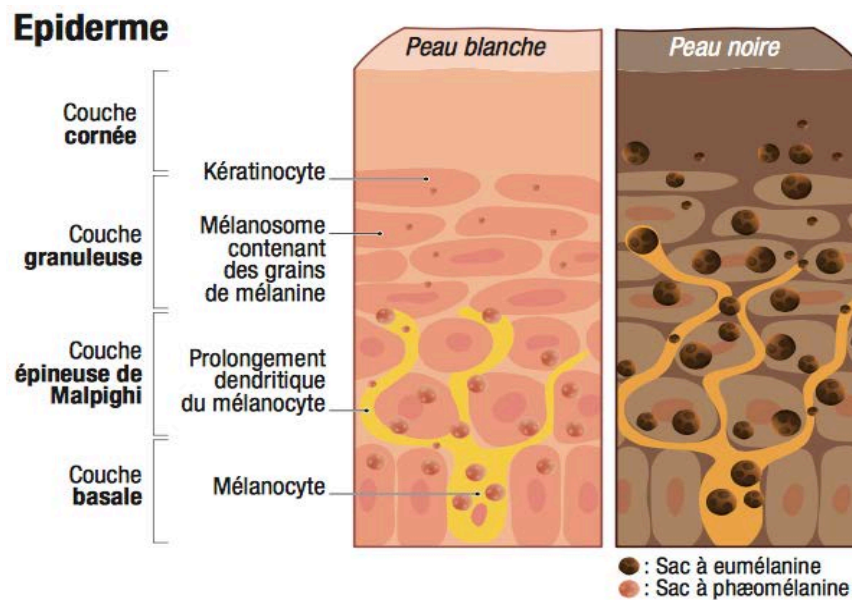


Figure 2 : variation de l'activité mélanocytaire en fonction du phototype (64).

2.3. L'épiderme

L'épiderme est composé de plusieurs couches de cellules successives, appelées stratum. De l'extérieur vers l'intérieur, on peut différencier (figure 3) :

- le stratum corneum – couche cornée (n°1),
- le stratum lucidum (n°2),
- la membrane granulosum – couche granulaire (n°3),
- le stratum spinosum (n°4),
- le stratum basal (n°5),
- le stratum papillare – derme papillaire (n°6 ,
- le stratum reticulare – derme réticulaire (n°7) .

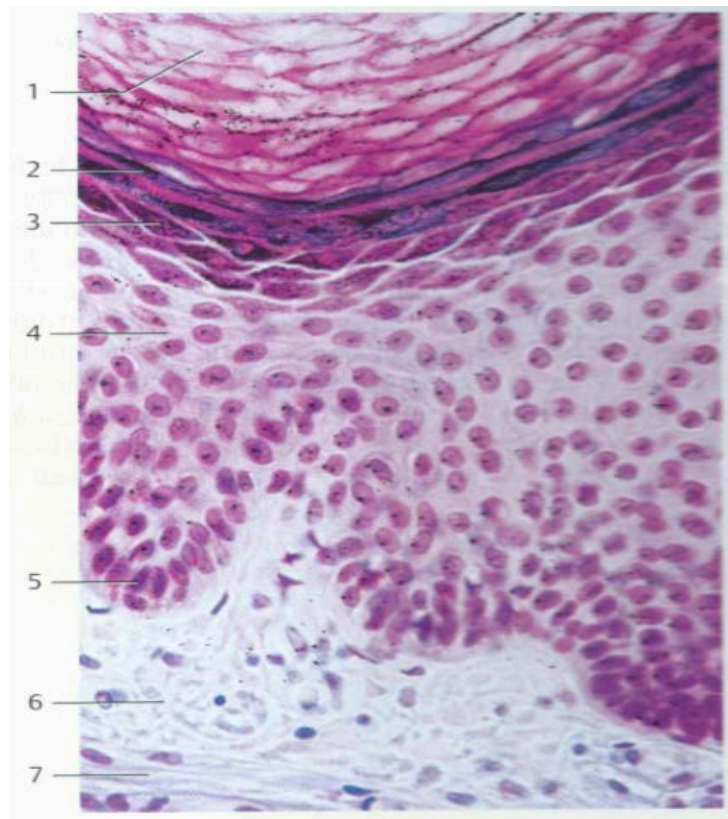


Figure 3 : structure de l'épiderme (54)

L'épiderme est dit avasculaire, il ne contient pas de vaisseau sanguin. Il est composé de kératinocytes, de cellules dendritiques, des cellules de Merkel et de Langerhans (6).

2.3.1. Les kératinocytes

Constituant plus de 80% de l'épiderme, les kératinocytes prolifèrent rapidement et continuellement. Ils migrent de la couche basale vers la couche cornée et permettent ainsi le renouvellement perpétuel de l'épiderme, comme on le voit sur la figure 4.

Durant leur migration vers les couches supérieures, les kératinocytes se différencient, s'enrichissent en kératine et deviennent plus volumineux. On observe notamment les différenciations cellulaires suivantes :

- déshydratation,
- aplatissement,
- dégénérescence nucléaire.

Par la suite, des structures granulaires apparaissent, donnant d'ailleurs le nom à la couche granulaire et on observe une sécrétion de substance lipidique imperméable au niveau de l'espace intercellulaire.

La migration des kératinocytes vers la surface ne se fait pas de manière aléatoire, mais est organisée. Ainsi, pour permettre un meilleur ancrage à la matrice extracellulaire et une polarisation des cellules, les kératinocytes de la membrane basale développent des héli-desmosomes : ce sont des structures transmembranaires qui permettent de les polariser et de les orienter.

Les couches comptent de moins en moins de rangées cellulaires : on passe de 5 à 10 rangées de cellules au niveau du stratum basal à des rangées de 3 à 5 cellules pour le stratum granulosum.

La dernière couche cellulaire quant à elle n'est constituée que de cellules totalement différenciées, aplaties, déshydratées : ce sont des cellules mortes.

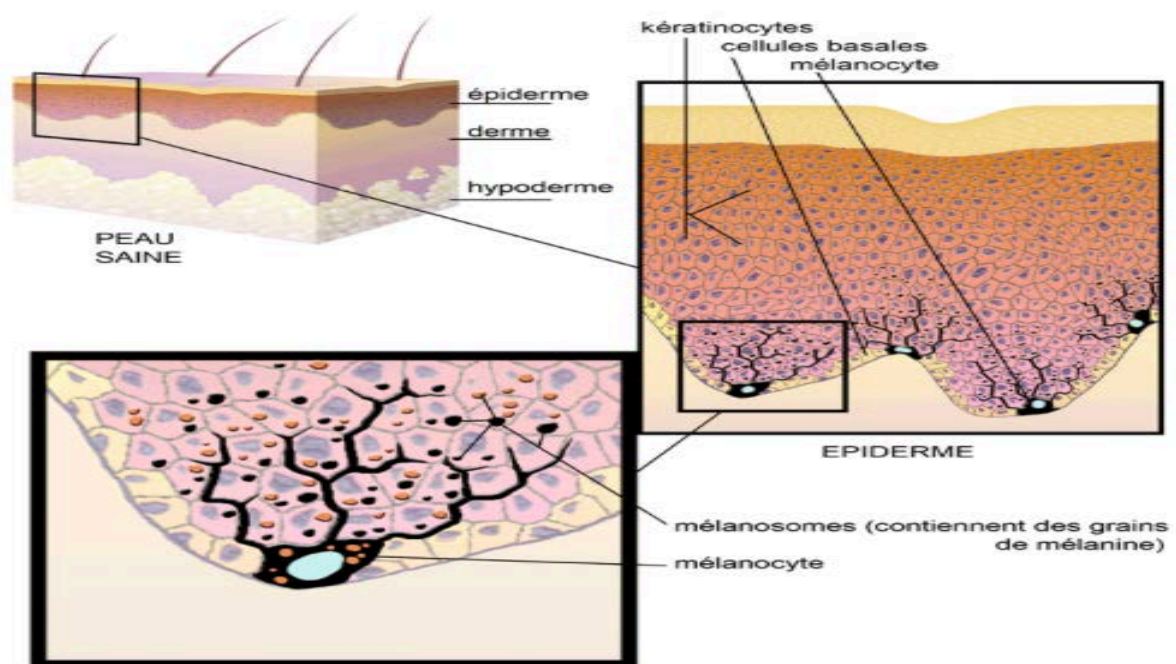


Figure 4 : les kératinocytes et la pigmentation de l'épiderme (59)

2.3.2. Les autres composants cellulaires

Bien que les kératinocytes soient les composants essentiels de l'épiderme, d'autres cellules y jouent des fonctions essentielles :

- les cellules dendritiques,
- les cellules de Langerhans,
- les cellules de Merkel,

- les mélanocytes.

Les cellules dendritiques assurent deux fonctions principales : le déclenchement de la réponse immunitaire dite 'adaptative' contre des antigènes du 'non-soi' et la tolérance des antigènes du 'soi'. Ces processus impliquent les lymphocytes B et T.

Les cellules de Langerhans ont été baptisées de la sorte en référence à un médecin allemand, Paul Langerhans, qui les a découvertes en 1868. Elles ont pour principale fonction d'activer la réponse immunitaire en présentant aux lymphocytes les antigènes exogènes qui ont pénétré l'épiderme.

Les cellules de Merkel, du nom de l'histopathologiste allemand Friedrich Merkel qui les a décrites en 1875, jouent un rôle important de mécanorécepteur et sont des prolongations du système neuroendocrinien.

Enfin, on peut recenser les mélanocytes, dont le rôle est de synthétiser de la mélanine au sein de leur mélanosome (4).

Il existe deux types de mélanine, cohabitant tous deux dans les mélanocytes :

- l'eumélanine : un pigment de couleur brun foncé,
- la phéomélanine : un pigment de couleur orangé.

Les premières étapes de synthèse de ces deux mélanines sont identiques et sont régulées par une enzyme : la tyrosinase. Cette enzyme convertit la L-tyrosine en L-DOPA, puis oxyde la L-DOPA en dopaquinone. Puis, à partir de la dopaquinone, les voies de synthèse sont différentes.

2.4. Le derme

Avec ses 1 à 4 mm d'épaisseur, le derme constitue la partie la plus épaisse de la peau. Il représente à lui seul près de 7% de notre poids corporel. C'est un tissu de type conjonctif, constitué principalement de fibres de collagènes réparties en réseaux, d'élastine et de fibronectine.

Ce réseau de fibres de collagène est synthétisé et renouvelé par un nombre important de fibroblastes qui synthétisent également un liquide extracellulaire riche en protéines.

2.5. L'hypoderme

Tissu essentiellement graisseux, l'hypoderme est constitué principalement d'adipocytes : ce sont des cellules de grande taille (100µm) spécialisées dans le

stockage des graisses sous forme lipidique. Ces lipides sont regroupés dans des lobules adipeux cloisonnés par une matrice fibreuse similaire à celle du derme.

3. Les mélanocytes

3.1. Localisation

Les mélanocytes se situent dans l'épiderme, au niveau des cellules de la couche basale et sont reliés aux kératinocytes basaux et au-delà via des prolongements cellulaires qu'ils émettent. Le nombre de mélanocytes est constant par rapport au nombre de kératinocytes basaux et avoisinants (4) :

- ratio de 1/10 pour les mélanocytes parmi les kératinocytes basaux,
- ratio de 1/36 pour les mélanocytes parmi les kératinocytes avoisinants.

Ainsi, on dénombre en moyenne 1000 à 1500 mélanocytes par mm^2 de peau, mais ce nombre augmente jusqu'à environ 2000 mélanocytes par mm^2 dans la peau exposée du visage ou encore du scrotum.

3.2. Origines

Les mélanocytes ont pour origine embryologique la crête neurale. Leurs précurseurs sont de grandes cellules rondes appelées mélanoblastes. Peu à peu, ces cellules acquièrent des fonctions nouvelles (activité DOPA oxydase) et se différencient en mélanocytes. Chez l'embryon, cette différenciation a lieu entre la 8^{ème} et la 14^{ème} semaine.

Durant la grossesse, les mélanocytes se répartissent initialement de manière aléatoire, sans localisation privilégiée, envahissant à la fois le derme et l'épiderme. Mais leur localisation évolue et, à la naissance, les mélanocytes ont disparu dans le derme, tandis qu'ils continuent à proliférer dans l'épiderme.

3.2.1. Structure

En microscopie électronique (figure 5), on reconnaît les mélanocytes de par un cytoplasme clair et la présence de nombreux microfilaments.

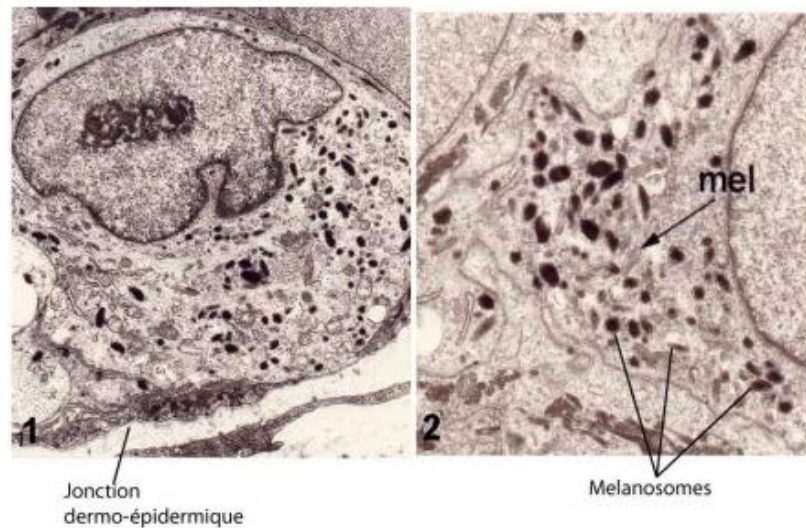


Figure 5 : Observation d'un mélanocyte humain au MET (44)

3.2.2. Les mélanosomes

Issus de la fusion entre des vésicules du REG et des vésicules de l'appareil de Golgi, les mélanosomes ont pour fonction de synthétiser la mélanine. Ils sont les organites caractéristiques des mélanocytes (4).

3.2.2.1. Structure des mélanosomes

La structure des mélanosomes est différente selon le type de mélanine qui est produite, on différencie ainsi deux types de mélanosomes :

- les eumélanosomes qui synthétisent l'eumélanine,
- les phaémélanosomes qui synthétisent la phéomélanine.

On retrouve trois enzymes clés à l'intérieur des mélanosomes (présentes sur la figure 6) :

- la tyrosinase,
- la tyrosinase-related protein 1,
- la DOPAchrome tautomérase/Tyrosinase-related protein 2.

3.3. Les mélanines

La mélanine est un pigment qui a pour rôle d'assurer une protection de l'épiderme ainsi que de l'intégrité des cellules qui le composent. Grâce à sa forte absorbance des domaines UV et visible, elle capte les radicaux libres et absorbe fortement la lumière.

On peut distinguer deux sortes de mélanine (figure 6) mais elles sont toutes deux synthétisées à partir d'un acide aminé commun : la tyrosine.

En effet, les mélanocytes produisent deux types de mélanines, chimiquement distincts, et ayant des rôles protecteurs différents (10) :

- l'eumélanine : un pigment brun,
- la phéomélanine : un pigment rouge.

La phéomélanine est produite par les personnes typées brunes et est un très bon protecteur des UV. A l'inverse, l'eumélanine est beaucoup moins efficace, voire même toxique. En effet, ce type de mélanine a une balance bénéfice/risque défavorable : elle produit plus de radicaux libres qu'elle n'en capte.

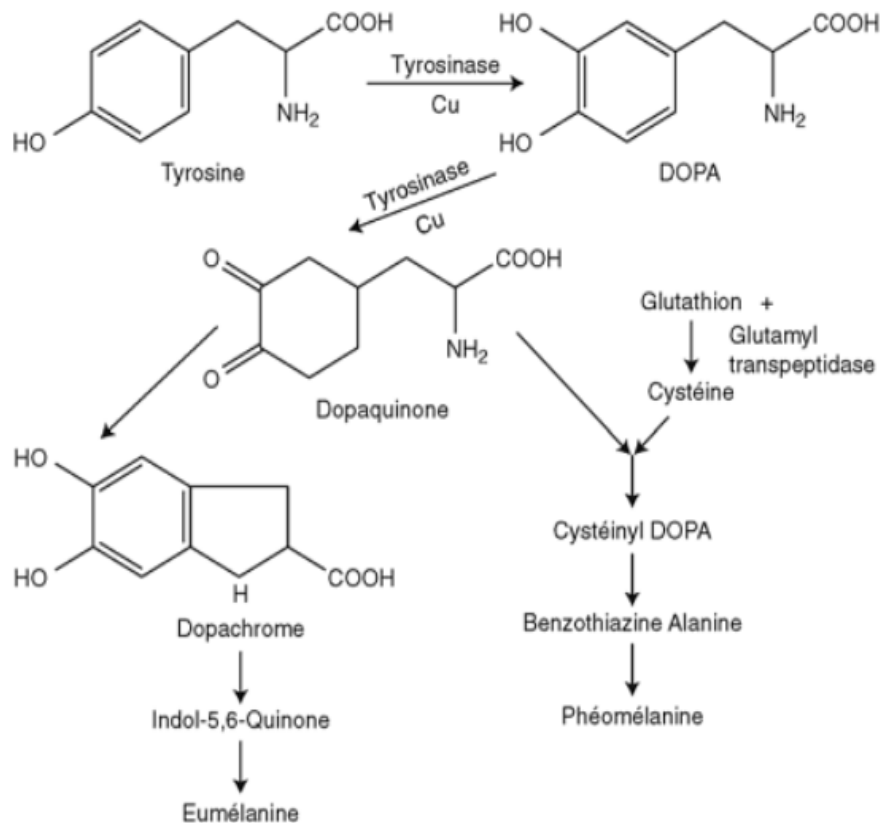


Figure 6 : schéma de synthèse des mélanines (55)

4. Classification des types de peau

4.1. Les phototypes

Si certains individus supportent mieux que d'autres les effets des UV, c'est que nous ne sommes pas égaux face au rayonnement UV. Les différences de réactions cutanées, lors des expositions solaires, ont permis de classifier différents types de peau, appelés phototypes. Cette classification a été établie en 1975 par Thomas B. Fitzpatrick, qui a référencé ces différents phototypes en fonction de quatre critères :

- la couleur de peau,
- la couleur des cheveux,
- la sensibilité aux coups de soleil,
- la réaction de bronzage.

Ce classement a permis de différencier les individus selon leurs réactions cutanées face au rayonnement UV. Classiquement, on distingue sept catégories de phototype (tableau 1) :

Tableau 1 : les différents phénotypes de peau.

Phénotype	Couleur de peau	Couleur de cheveux	Aptitude au bronzage	Fréquence de coups de soleil
0	blanche	blanc	aucune	immédiat
1	laiteux	roux	très faible	très élevé
2	claire	blond	faible	élevé
3	intermédiaire	blond / châtain	modéré	modéré
4	mate	brun	élevé	faible
5	mate foncé	brun foncé	très élevé	exceptionnel
6	noire	noire	non concerné	rarissime

4.2. Les facteurs de risques d'apparition de mélanome

De récentes études ont mis en avant les facteurs de risque suivants (11) :

- le nombre de grains de beauté (naevi) : le risque des sujets ayant un nombre élevé de naevi (> 100) est au moins 6 fois plus élevé que celui des sujets ayant moins de naevi (< 15),
- la présence de naevi atypiques : les sujets en ayant plus de cinq ont un risque 6 fois plus important que ceux qui n'en ont pas,
- les facteurs environnementaux: antécédents personnels de coups de soleil, surtout pendant l'enfance,
- les facteurs comportementaux : bronzage par UV artificiels,
- les antécédents familiaux de cancers cutanés,
- les phototypes I ou II ayant un risque relatif de mélanome supérieur.

Néanmoins, avoir un phototype élevé ne signifie pas absence de protection solaire. En cas d'exposition, une protection UV doit être utilisée, et ce, quel que soit le phototype en question, afin d'éviter un vieillissement cutané précoce (cette partie sera développée dans le chapitre 2).

LE RAYONNEMENT ULTRAVIOLET

1. Le rayonnement solaire

Nous pouvons classer les différents rayonnements solaires en trois grandes catégories suivant leur longueur d'onde (12) :

- les infrarouges : sources de chaleur,
- la lumière visible,
- les ultraviolets : A, B et C.

2. Les différentes classes d'UV

On classe les UV en 3 catégories en fonction de leur longueur d'onde (figure 7) :

- les UVA : leur longueur d'onde est relativement longue (400 – 315nm), ils représentent près de 95 % du rayonnement UV qui atteint la surface terrestre,
- les UVB : de longueur d'onde moyenne (315 – 280nm), ils ne pénètrent que les couches superficielles cutanées,
- les UVC : de courte longueur d'onde (280 – 100nm), ce sont les UV les plus dangereux, ils sont intégralement absorbés par la couche d'ozone.

3. Les effets du rayonnement ultraviolet

3.1. UVA & UVB : des effets contrastés

Les UVA et les UVB n'ont pas les mêmes répercussions sur notre peau. Les UVA sont responsables d'un vieillissement précoce cutané (photovieillissement), tandis que les UVB sont responsables des coups de soleil.

Bien que moins énergétiques, les UVA pénètrent plus en profondeur dans le derme que les UVB. Les UVB quant à eux sont plus énergétiques mais sont principalement absorbés par l'épiderme (12) : 10% seulement d'entre eux atteignent le derme (figure 7).

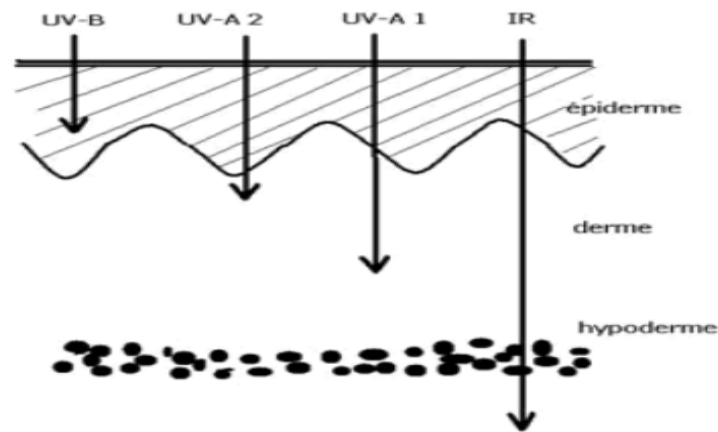


Figure 7 : profondeur de pénétration des UV et IR dans la peau (65)

En raison de leur forte puissance, les UVB ont été considérés pendant longtemps à tort comme les seuls facteurs de risque de cancer cutané. Depuis 2009, une correction fut apportée et les UVA ont également été classés à titre de cancérigène certain.

4. Le bronzage

4.1. La blancheur du visage : une symbolique

Durant des centaines d'années, la mode de la peau blanche était imposée. Au temps de la Grèce Antique, les Athéniennes se recouvraient la peau du visage avec du blanc dit 'de céruse', un fard blanc très toxique. Cette coutume était de rigueur dans tout le bassin méditerranéen (3).

Même sous Catherine de Médicis, la société utilisait ce même fard blanc. En effet, la blancheur du visage était symbole de l'aristocratie. C'est à cette période que le visage prit une nouvelle dimension et devint un instrument symbolique (13).

Il faudra attendre le courant hygiéniste, vers la fin du XIX^{ème} siècle, pour voir s'inverser la tendance : des "bains de lumière" et d'eau de mer sont alors prescrits aux personnes rachitiques.

Ce n'est qu'au début du XX^{ème} siècle que les bienfaits de la lumière vont être mis en avant, notamment de par la synthèse de vitamine D. Cependant, à cette période, la mode n'est toujours pas d'avoir un teint hâlé.

Après la seconde guerre mondiale, les avancées sociales ont permis de faciliter l'accès au soleil avec l'arrivée des congés payés et des vacances.

Les séjours tropicaux et de nouvelles expressions comme "juilletistes" et "aoûttiens" se démocratisent. On observe même le développement des centres de bronzage,

lieux encore impensables un siècle plus tôt.

Ainsi, au fil des décennies, avoir un teint hâlé est résolument devenu un symbole d'ascension et de progrès social.

4.2. Processus du bronzage

Le rayonnement UV est un facteur qui stimule le processus de mélanogénèse. En fonction du type d'UV et du temps de réaction, on peut dénombrer deux types de réponses aux UV :

- une réponse immédiate (en quelques minutes) induite par les UVA,
- une réponse tardive induite par les UVB.

La première réaction qui se produit est une pigmentation immédiate de l'épiderme, sans pour autant stimuler la mélanogénèse ; elle est consécutive à l'absorption d'UVA par la mélanine. Il s'agit simplement d'un phénomène photochimique lié à une photo-oxydation non enzymatique de la mélanine et de ses précurseurs. Dès l'arrêt de l'exposition aux UVA, ce processus s'arrête.

Le bronzage est donc un phénomène lent, il apparaît généralement dans les 48 à 72 heures suivant les premières expositions. Durant ce laps de temps, la peau reste vulnérable.

Les UVB déclenchent une réaction de défense de l'organisme :

- la production de mélanine par les mélanocytes qui brunit la peau en 48h,
- l'épaississement de l'épiderme (4).

Ainsi, le nombre de mélanocytes augmente, et la production de mélanine s'accélère, protégeant la peau contre les UVB et neutralisant les radicaux libres. Le bronzage constitue donc une forme de défense du corps contre les UVB et représente le mécanisme naturel de photoprotection (14).

Puis se déroule une succession d'étapes qui constitue le processus même du bronzage. Au fur et à mesure, on observe :

- la migration des mélanoblastes vers l'épiderme,
- leur différenciation en mélanocytes,
- la densification des mélanocytes,
- la synthèse des différents types de mélanine,
- le transfert des mélanosomes aux kératinocytes,
- la distribution des mélanines et leur dégradation au niveau de la peau.

Même si ce processus ne diffère jamais, et ce, quelle que soit l'origine ethnique, la

pigmentation cutanée peut être modulée par de nombreux facteurs intrinsèques (4), comme par exemple :

- la région du corps concernée,
- le sexe de la personne,
- des anomalies chromosomiques éventuelles,
- l'âge du sujet.

En plus de ces facteurs intrinsèques, cette pigmentation est également influencée par des facteurs extrinsèques. Ils proviennent des cellules endothéliales ou encore d'hormones véhiculées par l'afflux sanguin.

Néanmoins, lorsque l'exposition au soleil devient trop longue ou est trop intense, il s'opère un mécanisme de défense photo-toxique appelé érythème actinique (développé dans le paragraphe 6.1).

5. Les bienfaits des UV

Bien que l'on n'entende principalement que des échos négatifs sur les rayonnements UV, force est de constater que la lumière est indispensable à la vie, et ce, tant sur le plan psychologique que physiologique.

En premier lieu, les rayons solaires sont sources de chaleur et de lumière, ce qui procure un sentiment général de bien-être via :

- la perception de la lumière sur la rétine,
- la vasodilatation qui stimule la circulation sanguine.

Plus encore, le rayonnement UV est nécessaire à l'organisme. Il permet de stimuler la synthèse de vitamine D active, évitant le rachitisme, et il permet aussi d'atténuer certaines pathologies cutanées, comme le psoriasis ou encore l'eczéma.

Néanmoins, bien que ces effets thérapeutiques soient positifs, ils ne peuvent effacer les effets secondaires des UV, qui seront détaillés dans la suite de ce travail.

5.1. Rachitisme et vitamine D

Maladie rare aujourd'hui, le rachitisme provoque un affaiblissement des os chez l'enfant, car ceux-ci ne fixent pas assez de calcium. L'absence de vitamine D en est souvent la cause, car cette dernière favorise l'assimilation du calcium par les os.

En effet, la vitamine D est un micronutriment essentiel car elle augmente l'absorption de phosphore et de calcium, suite à la digestion du bol alimentaire, et joue un rôle décisif dans le développement et le maintien du squelette.

Ajoutée à cela, cette vitamine améliore également la différenciation terminale de l'épiderme. Ainsi, en plus de renforcer l'ossature, une courte exposition au soleil joue un rôle dans la bonne qualité de l'épiderme.

Néanmoins, il est important de préciser qu'une dizaine de minutes d'exposition au soleil par jour suffit amplement pour activer ce processus de synthèse. Ainsi, de courtes expositions pendant l'été (moins d'une dizaine de minutes), sont suffisantes pour reconstituer les réserves en vitamine D.

L'organisme dispose de deux sources de vitamine D :

- via l'alimentation : poissons gras, œufs, beurre, etc,
- via la synthèse par le cholestérol.

La synthèse de vitamine D par le cholestérol est un processus qui commence dans la peau et qui se poursuit par deux hydroxylations différentes, dans deux organes différents afin d'être réellement active et efficace.

Tout d'abord, au niveau de la peau, les rayons UVB transforment le cholestérol en vitamine D3 appelée cholécalciférol. Le cholécalciférol peut également être ingéré tel quel, via l'alimentation.

Dans le foie, la vitamine D3 est hydroxylée en calcidiol (25-hydroxy-vitamine D3) par la 25-hydroxylase. Enfin, dans le rein, le calcidiol est hydroxylé à nouveau par la 1- α -hydroxylase, terminant ainsi le processus de formation de vitamine D active et formant le calcitriol, (figure 8) :

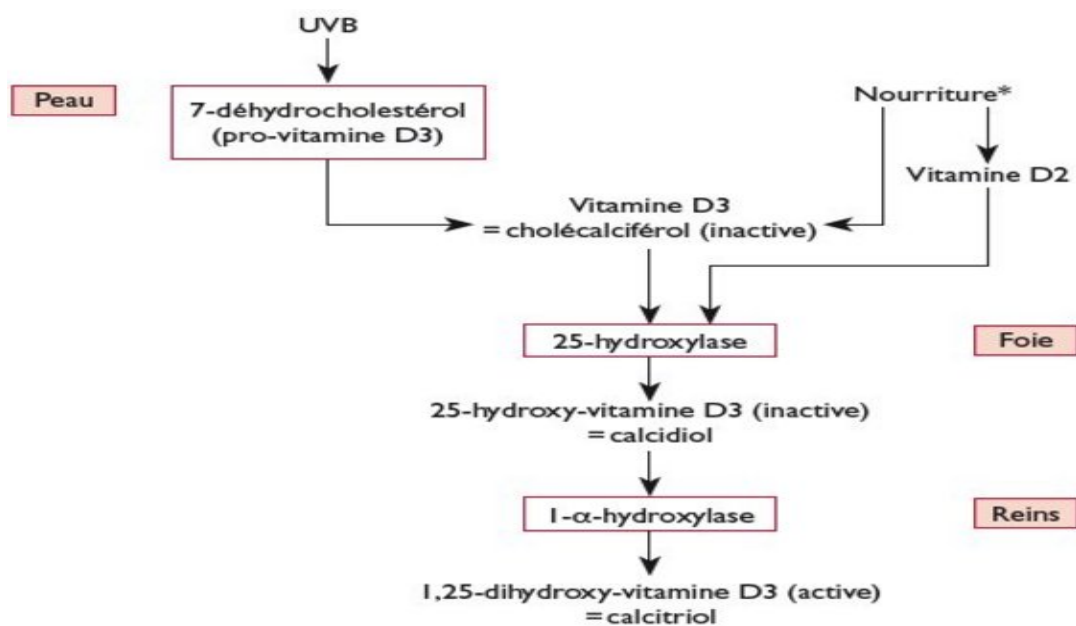


Figure 8 : synthèse de la vitamine D (45)

5.2. Lupus vulgaire

Le lupus vulgaire est une affection auto-immune cutanée de type tuberculose (1). Cette maladie est peu courante aujourd'hui, elle sévissait surtout dans les pays Nordiques et notamment au cours d'épisodes hivernaux. On reconnaît un lupus vulgaire de par des ulcères qui se développent sur le cou et le visage. Bien qu'impressionnantes à voir, ces lésions ne sont pas contagieuses (2). Autrefois difficiles à guérir, elles laissaient des cicatrices persistantes de type chéloïde (1).

Prix Nobel en 1903, Neils Finzen, médecin danois, avait mis au point une lampe à UVB qui avait une efficacité exemplaire pour traiter cette pathologie. Aujourd'hui, le lupus vulgaire est habituellement traité, et avec succès, par les antibiotiques.

5.3. Psoriasis

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique cutanée. Elle provoque des lésions et des desquamations blanchâtres (3). Touchant environ 2 à 3 % de la population, il s'agirait d'une maladie auto-immune.

Afin de limiter l'inflammation, parmi l'arsenal thérapeutique possible, la PUVA thérapie est un traitement efficace. Tout d'abord, on administre au patient un médicament photo-sensibilisant, à base de psoralène (méthoxalène ou 8-méthoxypsoralène) pour augmenter la sensibilité cutanée aux UV. Puis, dans un second temps, on expose le patient à un rayonnement de type UVA.

En plusieurs cycles, cela permet de diminuer les symptômes de psoriasis. En contrepartie, cette thérapie augmente le risque de développer un épithélioma malpighien spinocellulaire de la peau (cancer cutané bénin et fréquent) et l'utilisation de dermocorticoïdes est privilégiée pour diminuer l'inflammation.

5.4. Vitiligo

Le vitiligo est une maladie caractérisée par l'apparition de taches cutanées et d'une perte de pigmentation. Ce phénomène résulte de la destruction de mélanocytes (4). Il s'agirait d'une maladie auto-immune, qui peut être aussi traitée par PUVA thérapie. Ce traitement est efficace, néanmoins il n'est pas sans risque, car il augmente la fréquence d'apparition d'épithélioma malpighien spinocellulaire.

Néanmoins, malgré ces applications médicales importantes dans le traitement de certaines pathologies cutanées, les effets secondaires des UV sont, à terme, plus

important que les avantages qu'ils présentent, rendant la balance bénéfice/risque défavorable.

En plus des effets à court terme d'une surexposition au soleil, comme les coups de soleil, les effets à long terme font courir un risque vital.

6. Les dommages causés par les UV

6.1. L'érythème actinique – coup de soleil

L'érythème actinique (représenté sur la figure 9) est une réaction photo-toxique inflammatoire, induite par une exposition excessive et aiguë aux UVB. Le coup de soleil est un phénomène de nécroses cellulaires au niveau de l'épiderme et provoque d'importants phénomènes inflammatoires et vasculaires au niveau du derme (5). Le coup de soleil, associé à une sensation de chaleur et à un œdème local, apparaît en général dans les premières heures suivant l'exposition au soleil.

Les réactions inflammatoires s'expliquent par la libération d'eicosanoïdes (prostaglandines, leucotriènes et prostacyclines) consécutive à l'irradiation UV. Ces eicosanoïdes provoquent une vasodilatation des capillaires dermiques et une réaction inflammatoire localisée (6). *In fine*, ce phénomène peut entraîner :

- la destruction de la membrane plasmique des cellules épidermiques
- l'incapacité des cellules à réparer les dommages sur l'ADN,
- une mort précoce des cellules épidermiques.

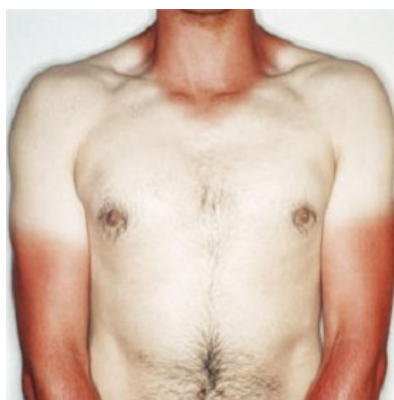


Figure 9 : illustration d'un érythème actinique (56)

6.2. Dommages sur la machinerie cellulaire

Les UVB attaquent directement le noyau et plus précisément l'ADN (la figure 10).

Ce dernier absorbe naturellement les photons, ce qui n'est pas sans conséquence. Cette énergie absorbée va entraîner une succession de réactions chimiques qui aura pour conséquence une modification du code génétique (figure 10).

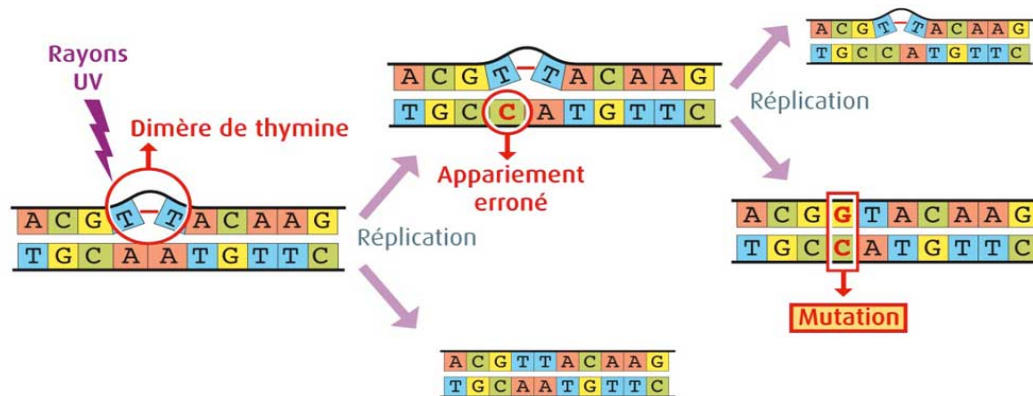


Figure 10 : exemple de mutation du code génétique engendré par les UV (62).

Lorsque ces lésions perdurent, elles seront très nocives pour les cellules, empêchant un fonctionnement normal, notamment en perturbant les processus de mitose et de division cellulaire. Or, comme les UVB pénètrent dans les couches supérieures de la peau, ils sont majoritairement responsables des dégâts cutanés immédiats (7).

Les rayons UVA, pénétrant jusqu'au derme, percutent des molécules d'eau, qui se dissocient en radicaux libres. Ces radicaux sont des composés très instables qui oxydent rapidement d'autres structures biochimiques qui les avoisinent, ce processus est appelé stress oxydatif et est à la source du mauvais appariement entre les bases de l'ADN. L'organisme est équipé de systèmes permettant de réparer ces lésions induites par les UV. Ces processus de réparations se font notamment grâce au gène p53, dit suppresseur de tumeur, qui est garant de l'intégrité de notre génome (2).

Or, ces systèmes de réparation de l'ADN deviennent rapidement débordés, lorsque les dégâts causés par les UV sont trop importants, et les défauts d'appariement entre les bases d'ADN ne peuvent pas être rectifiés et perdurent. Ces lésions vont engendrer à terme des mutations et vont perturber la machinerie cellulaire en inhibant l'apoptose : c'est le début du processus oncogène (figure 11).

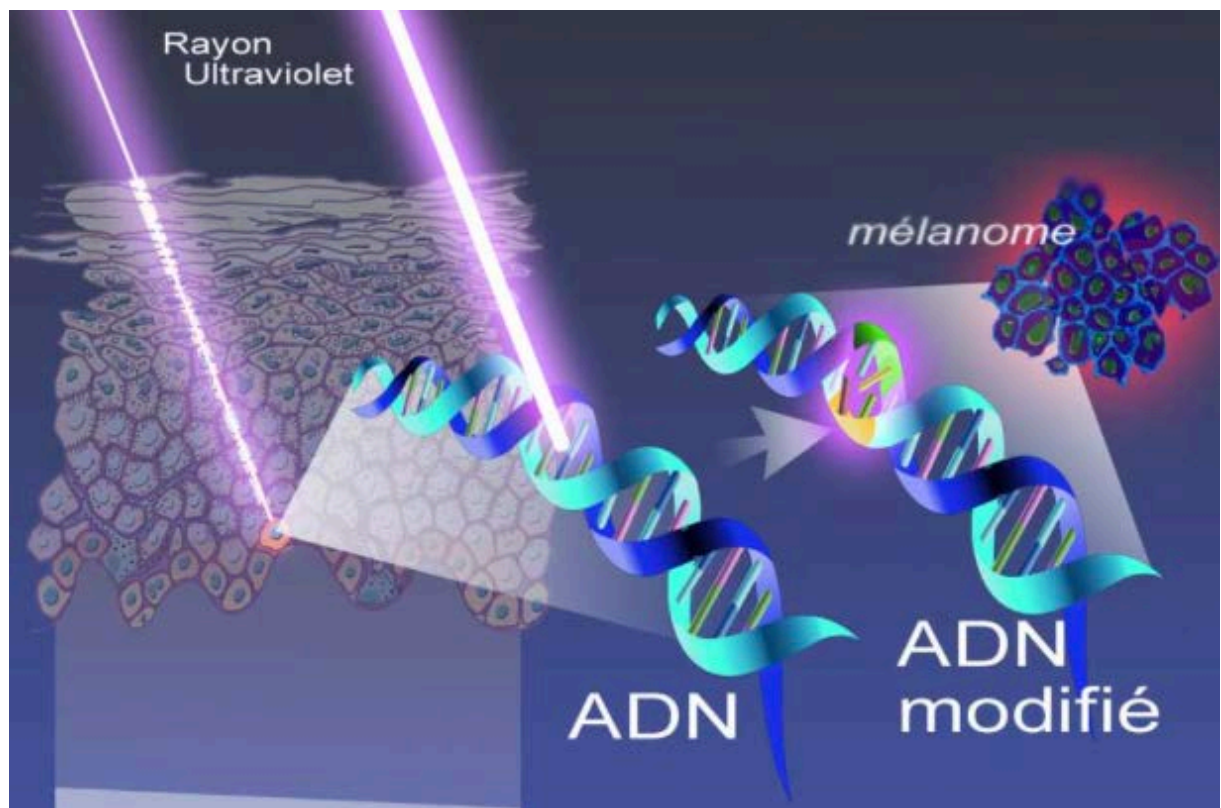


Figure 11 : relation entre les UV, les dommages sur l'ADN et la genèse de mélanomes (53)

6.3. Dommages sur l'immunité

Lors des processus de cancérisation, les gènes suppresseurs de tumeurs, comme p53, deviennent inefficaces et laissent proliférer des cellules anormales. Ce phénomène de processus oncogène est corrélé aux expositions répétées aux UV, qui peuvent diminuer les défenses immunitaires (8).

En effet, la plupart des expériences menées à ce jour nous prouvent le rôle que jouent les UV dans l'immunomodulation, tout particulièrement les UVB qui semblent avoir un rôle immunomodulateur plus important que les UVA.

Les UVA jouent donc également un rôle sur le système immunitaire (8). Le rayonnement UV étant absorbé par des molécules situées au niveau de la peau, cela entraînerait des transformations au niveau de la distribution et de l'activité de

certain médiateurs clés, qui jouent un rôle important dans le système immunitaire. Cette modification de l'équilibre des réponses immunitaires pourrait réduire la capacité de l'organisme à se défendre contre certains agents pathogènes et développerait à terme des maladies.

6.4. Le photovieillissement

Le photovieillissement est un vieillissement induit et causé par les rayons UV, il s'ajoute au vieillissement intrinsèque (génétiquement programmé) (9). Le vieillissement cutané est un processus lent, multifactoriel et à l'origine de plusieurs modifications fonctionnelles et esthétiques. Une répétition d'exposition aux UVA et UVB est majoritairement responsable d'un vieillissement cutané précoce (10).

Les UVA détruisent les fibres de collagène et l'élastine via notamment les espèces réactives de l'oxygène (ROS). Ces dernières inhibent plusieurs facteurs de transcription : NF- κ B, AP-1 et TGF (11) comme le montre la figure 12. Or, ils permettent la bonne régénération cellulaire et le maintien de l'élasticité de la peau.

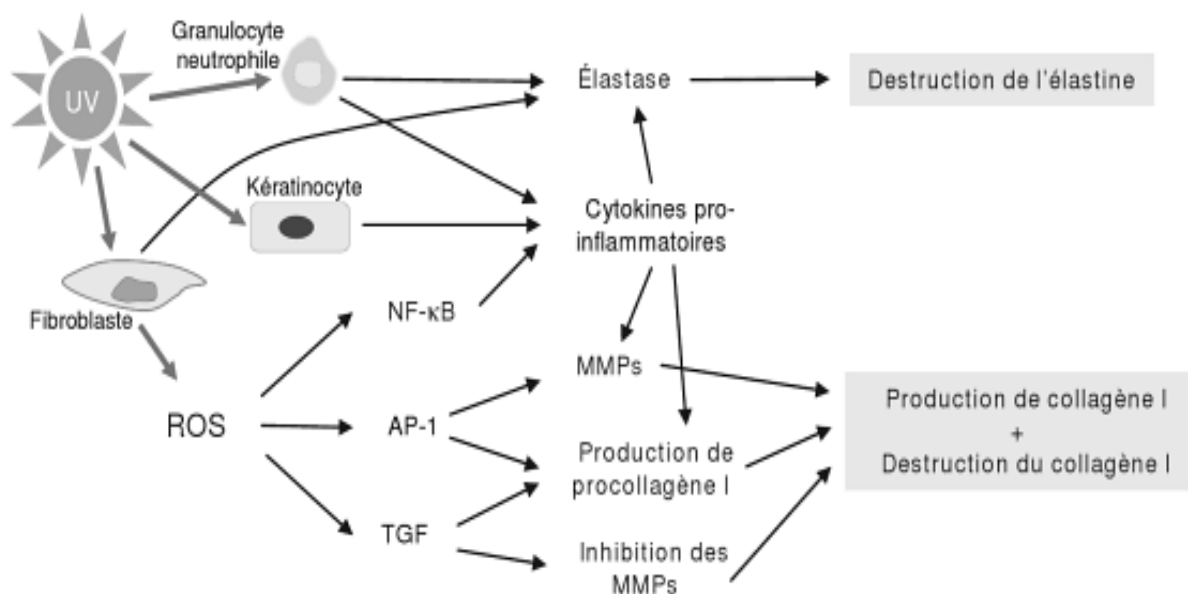


Figure 12 : effets des UV sur les fibres de la matrice extracellulaire du derme (63)

Les régions qui sont volontiers exposées au soleil subissent d'autant plus la surexposition aux UV (12). Les caractéristiques à la fois histologiques mais aussi cliniques d'une peau vieillie prématurément par le soleil diffèrent d'une peau qui fut protégée des UV et ce, selon le degré de protection intrinsèque de la peau (13) d'où

l'importance de la protection solaire et du conseil officinal à ce sujet.

Or, dans nos sociétés occidentales, où l'image tient un rôle prépondérant, la prévention du vieillissement cutané est devenue un des sujets de préoccupation majeure, préoccupations dans lesquelles le pharmacien d'officine joue un rôle important de par les conseils prodigués en dermatologie (14).

L'envie d'avoir un teint hâlé et l'intérêt porté à la lutte contre le vieillissement cutané n'ont jamais été aussi importants comme en témoigne la demande croissante en produits de protection solaire et produits dits « anti-âges ». D'ailleurs, leurs marchés ont engendré plus de 170 milliards de dollars en 2008 (15).

Cette envie est très paradoxale, car elle engendre parfois une utilisation abusive de cabines d'UV artificiels dans le but de paraître 'plus jeune' en ayant un beau teint. Or, à terme, le résultat obtenu est à l'opposé de celui recherché : un vieillissement précoce de la peau, visible sur la figure 13.



Figure 13 : illustration d'un photovieillessement cutané (a gauche) par rapport à une peau non photo-vieillie (à droite) (58)

6.5. L'addiction aux UV

Afin de prodiguer des conseils adaptés au comptoir, il est important de comprendre les processus d'addiction aux UV. Sous l'effet des rayonnements UV et à l'aide d'une protéine p53, les kératinocytes secrètent deux hormones, l' α -MSH et l'endorphine β , par scission de la pro-opio-mélano-cortine (POM-C). Or l'endorphine β augmente notamment la sensation de bien-être général. Cette libération d'endorphine pourrait expliquer en partie l'engouement à s'exposer au soleil et au rayonnement artificiel (14), mettant en relief un phénomène d'addiction en plein

essor : la tanorexie, ou la dépendance aux rayonnements UV, comme en témoigne la photo en figure 14 d'une malade souffrant de cette pathologie (16).



Figure 14 : photo d'une malade souffrant de tanorexie (52)

7. Résumé des actions des effets des rayonnements

UV

Afin de résumer de manière synthétique les différents effets physiologiques, physiques et chimiques des rayonnements UV sur la peau, voici, en tableau 2, un récapitulatif :

Tableau 2 : tableau récapitulatif des effets des rayonnements UV.

	UVA	UVB	SOLEIL	UV ARTIFICIEL
production de vitamine d	faible	oui	oui	non
épaississement de l'épiderme	faible	oui	oui	faible
pigmentation immédiate de la peau (hors phototype 1 et 2)	oui	non	oui	oui
érythème actinique	faible	oui	oui	faible
dommage de l'ADN	oui	oui	oui	oui
cancers cutanés	oui	oui	oui	oui
vieillissement cutané	oui	oui	oui	oui
affaiblissement des défenses immunitaires	oui	oui	oui	oui

PREVENTION DES MELANOMES ET DES DOMMAGES LIES A L'EXPOSITION AU SOLEIL

La principale cause de l'augmentation des mélanomes est l'exposition au soleil et aux rayonnements UV artificiels. Or aujourd'hui, selon les dernières estimations du Baromètre Cancer 2010 Inpes-INCa, encore plus de la moitié des Français ignore la plage horaire la plus dangereuse pour s'exposer au soleil : entre midi et seize heures (17).

Même si la majorité des Français connaît les principaux risques consécutifs à l'exposition solaire, tous les gestes de prévention ne sont pas connus, et encore moins appliqués. Une méconnaissance qui explique pour partie l'augmentation des cancers de la peau et qui montre l'importance du rôle que jouent les Professionnels de santé, notamment à l'officine dans la prévention des cancers cutanés comme les mélanomes. En effet, apprendre des mesures simples aux patients permettrait de limiter l'exposition aux UV et de réduire ainsi les risques de développer un cancer de la peau.

1. Prévention à l'officine

1.1. Comportement des Français vis-à-vis du soleil

Le nouveau Baromètre Cancer 2010 Inpes-INCa nous affirme que les Français connaissent bien les risques liés à une exposition solaire et aux UV artificiels (18). En effet, 97 % d'entre eux savent qu'en l'absence de protection solaire, s'exposer aux rayonnements augmente les risques de survenue de cancers cutanés.

Néanmoins, cette connaissance des risques ne se traduit pas concrètement par des faits, notamment par des gestes simples de prévention. Un parallèle avec le tabac peut se faire : le fait de savoir pertinemment qu'il est néfaste de fumer n'est pas, *in fine*, un motif d'arrêt par excellence.

Dans le cadre du comportement face aux UV, l'utilisation d'outils de protection est loin d'être systématique :

- près d'un tiers des Français ne porte quasiment jamais de lunettes de soleil,
- seulement la moitié des sondés se couvre souvent la tête avec un chapeau,
- 85 % des Français ne renouvellent pas l'application de crème solaire, élément primordial pour assurer une bonne protection solaire,
- trois Français sur quatre n'examinent pas de manière régulière leur peau.

Tous ces éléments de protection primaire doivent être rappelés, notamment lors des périodes estivales et avant toute future exposition solaire.

1.2. Prévention primaire

L'objectif de la prévention primaire consiste à diminuer l'incidence du mélanome cutané.

2. Photoprotection cutanée

La photoprotection regroupe l'ensemble des moyens naturels ou artificiels de lutte contre les effets délétères de l'exposition aux rayonnements solaires.

2.1. Photoprotection naturelle

La photoprotection naturelle correspond à un système de barrières de protection naturelles contre les méfaits des rayonnements UV. Ces systèmes de défense ont des capacités variables d'un individu à l'autre, ils sont fonction de :

- les phanères, la couleur de peau et ses capacités d'adaptation au soleil interviennent en bloquant les UV,
- la couche cornée qui joue un rôle majeur de par les kératinocytes qui agissent par leurs propriétés d'absorption, réflexion et diffraction de la lumière,
- la mélanine qui a pour propriété de piéger les radicaux libres,
- l'ADN et ses systèmes de réparation afin de prévenir l'apparition de mutations photo-induites, et de maintenir l'intégrité de la machinerie cellulaire.

2.2. Photoprotection externe

La photoprotection externe englobe à la fois une protection vestimentaire et une protection comportementale.

La photoprotection comportementale repose sur des mesures dites de 'bon sens' mais qu'il est important de rappeler à chaque patient, car ces mesures constituent la base des conseils de prévention :

- éviter de sortir pendant les heures de plus fort ensoleillement,
- préférer les zones ombragées,
- se protéger dans toutes les activités extérieures par des vêtements couvrants, chapeaux et lunettes de soleil,
- éviter une exposition solaire trop prolongée (19),
- utiliser des produits de protection solaire qui limitent le passage des photons dans la peau. Ils doivent répondre aux exigences établies par l'ANSM: « photoprotection, innocuité, tolérance locale, stabilité, résistance à l'eau/transpiration » (20).

Pour le conseil officinal, il est important de noter que les produits de protection solaire sont constitués de deux types de molécules, soit de filtres chimiques soit d'écrans minéraux.

3. Deux familles de filtres anti-UV

En fonction de leur structure et de leur propriété, on peut dénombrer deux grandes familles de filtre UV :

- les filtres chimiques : ils sont composés de dérivés organiques formant un mélange, de type chromophore, qui absorbe et reflète les rayons UV. Les composés les plus couramment employés sont l'oxybenzone, le butylméthoxydibenzoylméthane, l'octyl-méthoxycinnamate ou encore l'octylsalicylate,
- les filtres minéraux : ce sont des matériaux opaques qui ont la propriété de refléter les rayonnements UV. Les composés communément retrouvés sont le talc, l'oxyde de zinc, le dioxyde de titane ou encore le kaolin.

3.1. Les filtres chimiques

Les filtres chimiques contiennent des composés aromatiques qui absorbent les photons grâce à la présence des cycles benzéniques présents dans leur structure. Ils sont constitués de doubles liaisons de type carbone-oxygène (groupement carbonyle) ou encore de doubles liaisons de type carbone-carbone (21) : on parle de systèmes cycliques.

On distingue les filtres chimiques suivant leur spectre d'absorption : les filtres à spectre étroit n'absorbent que les UVB tandis que les filtres à spectre large absorbent, en plus des UVB, une certaine quantité d'UVA.

Les électrons des composés aromatiques sont dits labiles, et se délocalisent facilement lors d'un apport d'énergie, semblable à celle des rayons UV. Ainsi, sous l'action du rayonnement UV, l'ensemble des molécules aromatiques du filtre passent d'un état stable à un état excité.

Afin de revenir à leur état antérieur, l'état stable, les molécules doivent dégager l'énergie qu'elles ont absorbée en réémettant d'autres types de radiations moins dangereuses, comme les infrarouges ou encore par vibrations (21).

Une fois retournées dans leur état stable, les molécules peuvent recevoir à nouveau des UV et ainsi de suite (22).

L'oxybenzone ($C_{14}H_{12}O_3$), figure 15, est un exemple de composé aromatique que l'on retrouve souvent employé comme filtre chimique dans les crèmes solaires.

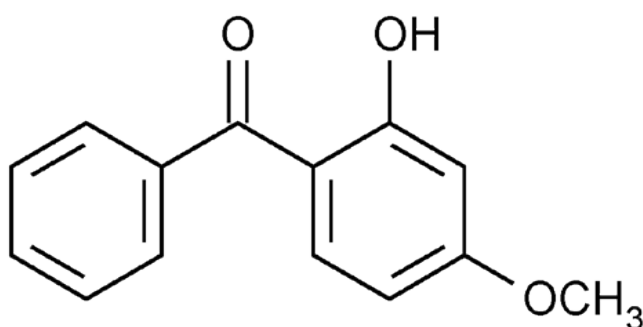


Figure 15 : molécule d'oxybenzone (61)

3.2. Ecrans minéraux

Les écrans minéraux sont constitués de poudres microscopiques, de 10 à 50 nm qui sont à la fois inertes et opaques aux UVB, UVA, IR et au rayonnement visible. Ces pigments de couleur blanche agissent comme de véritables miroirs : ils reflètent et diffusent à la fois les UVA ainsi que les UVB.

Généralement, les crèmes solaires contenant des écrans minéraux se distinguent des crèmes à filtres chimiques par le fait qu'elles sont difficiles à étaler et, à cause des pigments qu'elles contiennent, donnent un aspect blanchâtre après étalement sur la peau. Cependant, des prouesses de galénique ont résolu ces problèmes esthétiques en micronisant les pigments, ce qui permet de les faire paraître plus transparents sur la peau (22).

De plus, les écrans minéraux ne sont pas polluants et ne sont pas suspectés de dérèglements hormonaux, comme par exemple le talc (figure 16).

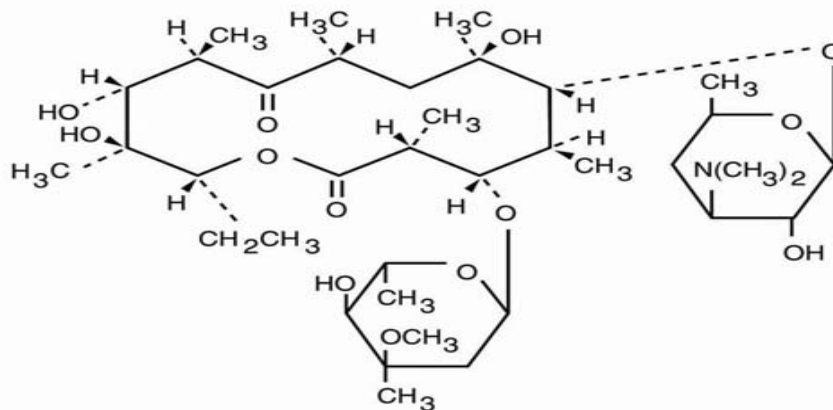


Figure 16 : molécule de talc (60)

4. Indices de protection

L'indice de protection (IP) d'une crème solaire est proportionnel à son efficacité et à son action. Cet indice témoigne du pouvoir protecteur contre les rayonnements UV. L'IP est aussi noté « SPF » (Sun Protection Factor) ou encore « FPS » (Facteur de Protection Solaire).

L'indice de protection est un langage international, ainsi il a la même signification à tous les endroits du globe. La manière dont il est déterminé suit un protocole strict et mondialement standardisé. D'ailleurs, un texte publié par la Commission Européenne (23) notifie la norme suivante : « Afin de garantir la reproductibilité et la comparabilité de la protection minimale recommandée contre les rayons UVB, il convient d'utiliser

la méthode internationale d'essai du facteur de protection solaire actualisée en 2006 par les industries européenne, japonaise, américaine et sud-africaine. »

Concrètement, lors de ces essais, on choisit des volontaires, et on leur dépose 2 mg par cm² de produit solaire sur une zone bien définie, située dans le dos. Puis, ils sont soumis à différentes doses d'UV, pendant une durée déterminée. Le lendemain, on compare la réaction cutanée avec et sans protection solaire.

De cette comparaison, on en déduit la Dose Érythémale Minimale (DEM), qui représente la dose d'UV la plus faible provoquant une réaction cutanée. L'indice de protection est ensuite calculé en effectuant le rapport entre la DEM d'une zone de peau protégée et la DEM d'une zone de peau non protégée. Il représente aussi le rapport entre la dose d'UV nécessaire pour obtenir un coup de soleil avec et sans la crème solaire.

Par exemple, si une personne a un coup de soleil au bout de 10 minutes sans protection, en utilisant une protection solaire d'indice IP 15 signifie qu'il faudra $10 \times 15 = 150$ minutes pour obtenir le même coup de soleil (soit 15 fois plus de temps). Ainsi, l'indice de protection permet de sélectionner un produit de protection solaire adapté en fonction de l'exposition solaire à venir et des conditions météorologiques (montagne, plage...).

Il faut noter que lorsque certains produits n'ont pas d'IP affiché sur le flacon, cela indique qu'ils ont un IP égal à un, et par ce biais, ils ne sont pas considérés comme des produits protection solaire à proprement parler. Dans cette gamme, nous pouvons citer la plupart des autobronzants ou encore l'huile de monoï classique.

5. Utilisation de produits de protection solaire

L'application d'un produit d'indice de protection suffisamment élevé est fortement conseillée en cas d'exposition aux UV, même lors de faible durée d'exposition, et quel que soit le phénotype concerné. De manière générale, l'application est à faire avant l'exposition et à renouveler régulièrement. Afin d'obtenir la protection correspondant à l'indice de protection du produit solaire, il faut appliquer idéalement 2 mg de crème solaire par cm² de peau, à l'image de la quantité de produit solaire appliqué lors des tests d'indice SPF.

Il est important de rappeler que l'effet protecteur diminue avec :

- l'intensité du rayonnement,
- les frottements,

- l'humidité (eau, sueur).

Chez l'enfant de moins de sept ans, une vigilance particulière est recommandée et il est fortement conseillé d'utiliser systématiquement une classe élevée de produits de protection solaire.

De plus, lors de la dispensation de médicaments photosensibilisants, il est primordial de rappeler que leur utilisation est incompatible avec une exposition solaire.

6. Allergies et dangers associés

Les filtres chimiques pénètrent dans les couches superficielles de l'épiderme, ainsi certains peuvent provoquer de légères irritations voire des réactions allergiques locales. Afin d'éviter ces désagréments, la forme galénique de ces filtres peut être modifiée : ces molécules peuvent être micro-encapsulées dans des sphères. Ainsi, cela empêche ces substances d'être au contact même de l'épiderme et de pénétrer dans la peau, elles restent à un niveau très superficiel. Ces filtres sont alors dits filtres hypoallergéniques (24).

De récentes études ont pu mettre en avant le caractère dangereux de certains filtres chimiques. Certains d'entre eux, peuvent modifier l'équilibre hormonal et engendrer, *in fine*, une diminution de la fertilité notamment masculine (25). Néanmoins, ce risque est à relativiser. En effet, dans le cadre de conditions normales d'utilisation, et sans ingestion de produit, le risque de tels effets paraît, à l'heure actuelle, peu pertinent d'après le « Plan d'action national sur la fertilité » de l'ANSM analysant le risque attribuable aux substances cosmétiques de juillet 2011.

Quant aux écrans minéraux, ils ne pénètrent pas dans la peau et par conséquent n'entraînent pas d'allergie. Par le passé, les crèmes solaires aux écrans minéraux avaient un aspect blanchâtre, aujourd'hui les procédés de galénique permettent d'obtenir une poudre presque transparente (19, 26, 27).

En réalité, dans les produits de protection solaire, il est rare qu'un filtre soit utilisé seul. Le plus souvent, une association de différents écrans est réalisée afin d'augmenter l'indice total de protection solaire, par une synergie d'action et afin d'accroître la photostabilité.

Concrètement, des additifs sont incorporés dans les crèmes solaires. Les plus courants sont des molécules anti-oxydantes. D'autres excipients sont aussi rajoutés à la formulation galénique, ils permettent ainsi :

- de concentrer une quantité maximale de molécules actives,

- un meilleur étalement,
- une meilleure capacité d'adhérence à la couche cornée,
- une meilleure conservation du produit (26).

7. Autres stratégies de prévention primaire

La prévention des tumeurs cutanées et des mélanomes ne passe pas seulement par l'utilisation de moyens de photo-protections, comme les crèmes solaires, elle nécessite avant tout des modifications comportementales. Pour ce faire, il est indispensable d'améliorer les connaissances des patients et des clients à l'officine.

En effet, plusieurs études internationales ont montré que l'éducation dès le plus jeune âge aux risques du soleil est bénéfique. Ces stratégies de prévention doivent également être mises en place au sein de l'officine afin de sensibiliser toutes les populations à risques. Des campagnes de prise de conscience du risque professionnel pourraient être mises en place auprès des salariés sur les lieux de travail comme cela a été envisagé pour les salariés du bâtiment et des travaux publics (30).

De plus, si le patient désire tout de même avoir un teint hâlé, il est primordial de l'informer des dangers des UV et de l'orienter vers des dermo-cosmétiques autobronzants. Ces produits, riches en dihydroxyacétone (DHA) et agents hydratants (glycérine), permettent l'obtention d'un hâle naturel sans dessèchement ni effets secondaires liés aux UV. Les DHA interagissent avec les kératinocytes du stratum corneum, sans être absorbés par le derme (donc inoffensifs (28)), donnant naissance à des pigments bruns appelés mélanoïdines. Grâce à la réaction de Maillard, il permet d'obtenir un hâle persistant de 5 à 7 jours. Néanmoins, cette alternative, inoffensive pour la peau, ne protège pas des effets des UV car il n'y a pas de synthèse de mélanine (11).

8. Prévention secondaire

L'objectif de la prévention secondaire est le repérage et la surveillance des lésions susceptibles d'évoluer en mélanomes. Cette surveillance s'effectue à la fois par les professionnels de santé, mais également pas les patients eux-mêmes.

Par le biais de ce dépistage continu, l'objectif est de réduire la mortalité due aux mélanomes en les détectant à un stade précoce, permettant une prise en charge thérapeutique avec un bon pronostic.

En effet, plus le diagnostic de mélanome est réalisé tardivement, plus les risques d'invasion, de métastase et de mauvais pronostic sont élevés.

La prévention secondaire nécessite d'informer la population, afin de reconnaître les signes concernant des lésions suspectes ; l'acquisition de ces connaissances pourra se faire par le biais d'éducation thérapeutique. La surveillance devra être accrue notamment en cas d'antécédents familiaux.

Or, avoir accès à un dermatologue, dans le but de réaliser des séances de dépistage n'est pas chose aisée. En effet, la France est actuellement en déficit de dermatologues (figure 17), d'où l'intérêt d'aiguiser l'œil des pharmaciens officinaux au dépistage.

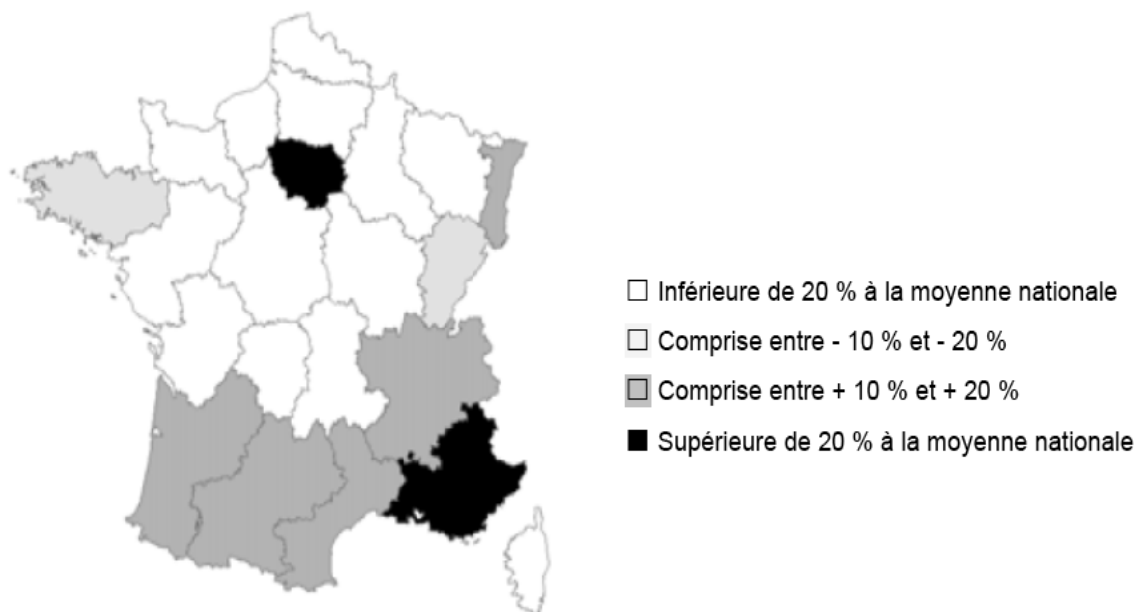


Figure 17 : densité (pour 100 000 habitants) des médecins en dermatologie et vénérologie en 2010 en France (50)

PRISE EN CHARGE DES MELANOMES

1. Symptomatology

Un mélanome se manifeste par une petite tache pigmentée qui ressemble à un grain de beauté normal mais qui évolue rapidement (figure 18). Dans environ 80% des cas, cette tache est d'apparition récente. Plus rarement, elle correspond à un naevus déjà existant qui va dégénérer.

Les symptômes les plus courants sont des changements visibles de taille, de forme, de couleur et d'évolution récente du grain de beauté existant.



Figure 18 : photographie d'un mélanome (57)

Les signes qui doivent alerter sont :

- une modification de la forme,
- une modification de la couleur,
- une modification des contours,
- l'apparition rapide d'une lésion pigmentée,
- un saignement d'un naevus préexistant.

Les signes cités ci-dessus ne signifient pas obligatoirement qu'il s'agisse d'un mélanome. Mais si c'était le cas, il est important de les révéler le plus tôt possible. Il est donc recommandé de demander un avis médical dès que l'on suspecte une anomalie ou un problème de peau. De plus, il est important de savoir soi-même surveiller l'évolution d'un grain de beauté. Au comptoir, il serait intéressant de rappeler au patient qu'une consultation en dermatologie, sans passage préalable chez son médecin traitant, dans le cadre d'un avis médical concernant les grains de beauté, est prise en charge intégralement par la sécurité sociale.

2. Dépistage

Pour une meilleure guérison du patient, la détection précoce du mélanome cutané est importante. Un auto-examen régulier, tous les trois mois, ainsi qu'une consultation annuelle chez un dermatologue sont essentiels chez les personnes considérées comme à risque (29).

3. Démarche diagnostique

3.1. Interrogatoire

L'interrogatoire auprès du patient est primordial, il permet le recueil d'informations notamment sur les antécédents, à la fois personnels mais aussi familiaux, sur les facteurs de risque et enfin les comorbidités.

Les antécédents de mélanome dans la famille doivent être précisément recherchés car cela augmente les risques de survenue de cancer cutané.

3.2. Examen clinique

Le diagnostic clinique repose sur l'analyse sémiologique d'une lésion pigmentée, à l'aide de la règle ABCDE (figure 19) :

- Asymétrie : une lésion susceptible d'être un mélanome est de forme asymétrique,
- Bordure : une lésion susceptible d'être un mélanome a des bords irréguliers,
- Couleur : une lésion susceptible d'être un mélanome est de couleur hétérogène, c'est-à-dire associant plusieurs couleurs (brun clair ou foncé voire même bleuté ou rouge),
- Diamètre : une lésion susceptible d'être un mélanome a généralement une taille supérieure à 6 mm,

- Évolution : une lésion susceptible d'être un mélanome change d'aspect, de taille, de couleur, d'épaisseur au cours du temps.

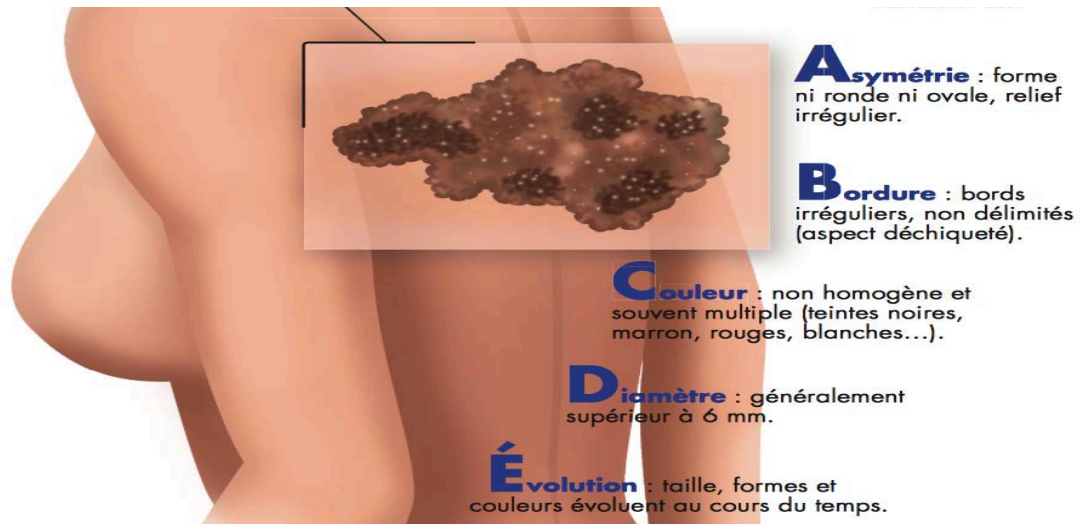


Figure 19 : règle ABCDE à appliquer sur un grain de beauté (51)

L'examen clinique est minutieux, notamment :

- l'inspection et la palpation de l'ensemble du revêtement cutané afin de détecter un nævus atypique ou éventuellement un nodule sous-cutané,
- l'examen scrupuleux de toutes les aires ganglionnaires.

3.3. Dermoscopie

La dermoscopie est une microscopie de surface réalisée à l'aide d'un dermoscope (figure 20), elle permet de mieux orienter le diagnostic et d'améliorer sa précision.



Figure 20 : photo d'un dermoscope (47)

3.4. Confirmation du diagnostic

Le diagnostic de mélanome cutané est établi sur l'examen anatomo-pathologique. Il se fait par le biais d'une biopsie par exérèse complète de la lésion.

3.5. Biopsie

A la suite de l'examen visuel, si on suspecte une lésion de type mélanome, on procèdera à sa biopsie, (la figure 21). Cet examen a pour but de fournir deux informations importantes :

- le caractère bénin ou malin de la lésion,
- et en cas de lésion maline, on étudiera :
 - o la profondeur de la tumeur,
 - o les signes d'ulcération.



Figure 21 : illustration d'une cicatrice de biopsie cutanée (49)

Une biopsie cutanée est rapide et pratiquement indolore grâce à l'utilisation d'anesthésiant local. Les produits anesthésiques ont un pH bas, de ce fait, ils peuvent procurer une légèrement sensation de picotement pendant un laps de temps court. La biopsie se fait à l'aide d'un scalpel et en cas de biopsie profonde, quelques points de suture seront réalisés pour refermer la plaie. Si la biopsie est superficielle, la plaie est laissée ouverte, telle quelle.

Une fois la biopsie réalisée, les prélèvements cutanés sont analysés au département d'anatomo-pathologie.

3.6. L'examen anatomo-pathologique

Cet examen doit préciser :

- le type histologique,
- l'indice de Breslow (tableau 3) : épaisseur de l'épiderme jusqu'à la partie la plus profonde du mélanome,

Tableau 3 : indice de Breslow (20)

Niveau de l'indice de Breslow	Épaisseur maximale
niveau I	in situ
niveau II	inférieur ou égal à 0,75 mm
niveau III	comprise entre 0,75 et 1,5 mm
niveau IV	comprise entre 1,5 et 4 mm
niveau V	supérieur à 4 mm

- la présence d'une ulcération : cela signifie que l'épiderme n'est plus uniforme et cela augmente le risque de métastases (30),
- le niveau de Clark (tableau 4) : par des chiffres romains, il décrit le degré de pénétration du mélanome dans la peau. Plus il est profond, et plus grands sont les risques de métastases aux ganglions lymphatiques. Ce n'est plus l'indice de référence actuel, mais par usage, il est encore indiqué à titre informatif :

Tableau 4 : les indices de Clark (21)

Stade de Clark	Localisation
stade I	épiderme
stade II	derme
stade III	
stade IV	
stade V	hypoderme

- l'indice mitotique : c'est le nombre de mitoses par mm^2 , il représente le pourcentage de cellules cancéreuses en train de se diviser à un moment précis (telle une photographie au moment de l'observation microscopique). Quand les taux mitotiques deviennent très importants, cela signifie que la

lésion cancéreuse a de très grandes chances de s'accroître voire de se disséminer (31),

- le nombre de ganglions lymphatiques métastasés : plus ce nombre est élevé, moins bon sera le pronostic. La Biopsie du Ganglion Lymphatique Sentinelle, le premier ganglion situé sur le trajet de la lymphe (BGLS), est une procédure spécifique qui permet de déterminer le taux d'envahissement de la tumeur,
- le taux de lactate déshydrogénase (LDH) : la LDH est une enzyme retrouvée dans le sang et dans de nombreux tissus (190 - 430 UI /l). Ce taux est corrélé à de fortes probabilités de métastases et à un mauvais pronostic.

3.7. Mutation B-Raf V600E

La protéine B-Raf est une protéine kinase de la famille Raf qui régule les protéines ME kinase et ER kinase et joue un rôle essentiel dans les processus de division et de spécialisation cellulaire à partir du récepteur EGFR.

En cas de mélanome, environ 40% des tumeurs présentent une mutation de ce gène (30). De plus, les mutations spécifiques du codon 600 représentent à elles-seules près de 90% des mutations (32). La mutation V600E est observée dans environ 35% des tumeurs et la mutation V600K dans 1% des cas (30). Toutes ces mutations induisent une surexpression de la protéine kinase et une prolifération cellulaire accrue, une inhibition de l'apoptose ainsi qu'une angiogenèse accrue.

Ainsi, il est fondamental de savoir si cette mutation a eu lieu ou non, et ce résultat sera décisif dans le choix des thérapeutiques ciblées.

3.8. Classification TNM

Le système de classification international TNM permet de spécifier l'étendue du mélanome. L'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) utilisent tous les deux cette classification basée sur trois éléments (33) :

- T pour tumeur, accompagné d'un chiffre entre 0 et 4 proportionnel à la taille de la tumeur,
- N pour nodes (ganglions, en anglais) : ganglions lymphatiques, accompagné d'un chiffre entre 0 à 3, proportionnel au degré d'envahissement des ganglions lymphatiques,

- M pour métastase, suivi 0 en l'absence de métastase, ou de 1 si le cancer s'est métastasé.

On peut ajouter à ces chiffres des lettres minuscules (a, b ou c) afin de subdiviser ces catégories pour décrire au mieux la tumeur, les ganglions lymphatiques et les métastases.

Les traitements seront adaptés en fonction du stade du mélanome lors de sa découverte, et on peut dénombrer les catégories suivantes, avec comme illustration la figure 22 :

- stade 0 : le mélanome est défini par $T_0N_0M_0$. Il n'y a ni ganglions lymphatiques atteints, ni métastase, la tumeur est confinée à l'épiderme et on a recours uniquement à la chirurgie (exérèse élargie de 0,5 cm (2)),
- stade I : le mélanome n'est pas plus épais que 2 mm, aucun ganglion lymphatique n'est atteint, on ne remarque la présence d'aucune métastase, cependant une ulcération de la tumeur est possible,
- stade II : le mélanome est caractérisé par une ulcération, l'épiderme qui recouvre le mélanome n'est plus intact. En fonction de la taille de la tumeur, on peut subdiviser le stade II en trois sous-catégories : a, b et c,
- stade III : dans les mélanomes de stade III, peu importe l'épaisseur du mélanome, ce sont l'ulcération et l'invasion des ganglions régionaux qui sont importants et pris en considération. Il peut s'agir de petites métastases invisibles à l'œil nu ou de macro-métastases palpables. En fonction du nombre de ganglions atteints, et de leur taille, la classe III est subdivisée en 3 catégories : a, b et c,
- stade IV et V: le mélanome s'est étendu à d'autres régions du corps, en premier lieu, les organes vitaux sont touchés (les poumons, le cerveau et les os) mais aussi les tissus mous. En fonction des organes atteints, la classe IV est subdivisée également en trois sous-catégories.

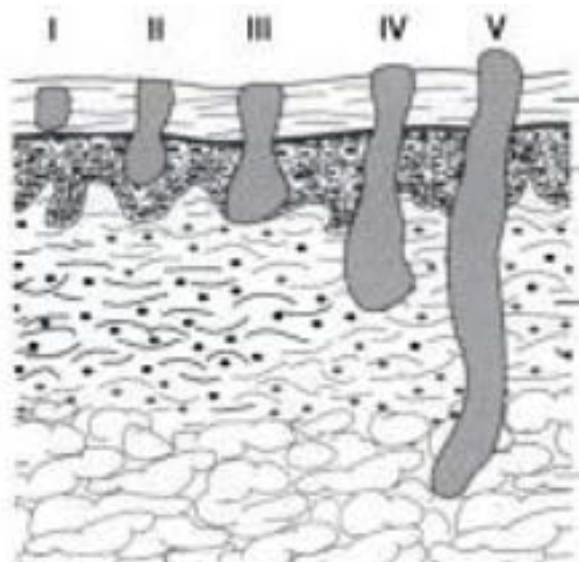


Figure 22 : les différents stades de mélanomes (48)

4. Traitements

4.1. Arsenal thérapeutique

Dès que le diagnostic de mélanome est posé, un schéma thérapeutique sera élaboré en RCP en tenant compte de nombreux critères comme le type, le stade, la localisation du mélanome, l'âge et l'état de santé général du patient. Voici l'arsenal thérapeutique disponible pour traiter efficacement les mélanomes :

- la chirurgie :
 - o exérèse de la tumeur
 - o curetage ganglionnaire
- la radiothérapie
- les médicaments :
 - o l'immunothérapie :
 - les interférons (Intron A ®)
 - les anticorps immuno-modulant (Yervoy ®)
 - o les thérapies ciblées :
 - vemurafenib (Zelboraf ®),
 - dabrafenib (Tafinlar ®)
 - o Les antimitotiques :
 - fotémustine (Muphoran ®)
 - dacarbazine (Déticène ®)

4.2. Stratégies thérapeutiques

Les options thérapeutiques sont choisies en prenant en compte différents critères, notamment la localisation, le stade, l'histologie et l'état général du patient. Néanmoins, la chirurgie reste le traitement de référence du mélanome et elle est réalisée seule lors des cas de mélanomes de stade 0 et I.

Dans les stades II, en plus de la chirurgie, une immunothérapie par interféron α peut être proposée en complément si l'indice de Breslow est supérieur à 1,5 mm.

Dans les stades III, le curage ganglionnaire est associé à l'exérèse de la lésion, de plus une immunothérapie par interféron α ou une chimiothérapie peut être proposée en traitement adjuvant ; rarement une radiothérapie s'impose.

Dans les stades IV, en fonction de l'état général du patient, les stratégies thérapeutiques sont à discuter et à définir au cas par cas, jusqu'à proposer une chimiothérapie dite palliative.

Tableau 5 : résumé des stratégies thérapeutiques généralement proposées par la HAS

Stade	Chirurgie	Immunothérapie	Curage	Radiothérapie	Chimiothérapie
0 et I	oui	non	non	non	non
II	oui	à discuter	non	non	non
III	oui	à discuter	oui	à discuter	à discuter
IV	à discuter	à discuter	à discuter	à discuter	à discuter

4.3. La chirurgie

4.3.1. L'exérèse élargie

La chirurgie est la première étape thérapeutique. Le but est de retirer le mélanome mais également de créer une marge de sécurité (peau saine) autour de ce dernier afin d'être sûr de retirer toutes les cellules cancéreuses : on parle d'exérèse élargie. Ainsi, on enlève à la fois la tumeur, mais également une portion de peau saine. La largeur de la marge de sécurité varie selon la taille du mélanome, comme l'indique le tableau 6 :

Tableau 6 : largeur de l'exérèse en fonction du stade du mélanome

Taille du mélanome	Marge de sécurité d'exérèse
de 0 à 1 mm	1 cm
de 1,01 à 2 mm	2 cm
2,01 à 4 mm	2 à 3 cm
> 4 mm	2 à 4 cm

4.3.2. Curetage ganglionnaire

En premier lieu, le ganglion lymphatique sentinelle est retiré pour être évalué. L'objectif est de s'assurer si la tumeur est contenue ou si elle s'étend au-delà du mélanome, dans le but de déterminer si un traitement complémentaire (chimiothérapie ou radiothérapie) est nécessaire. Selon le cas, on procèdera à l'exérèse des ganglions lymphatiques de la zone concernée. Cela permettra de limiter les risques de métastases et de contenir les symptômes locaux dus à la maladie, comme la douleur.

4.3.3. Les effets secondaires de la chirurgie

En fonction de la profondeur de l'exérèse, la cicatrisation se fait parfois difficilement et il se peut alors qu'une cicatrice chéloïde apparaisse (cicatrice boursouflée). Quant aux effets secondaires du curetage ganglionnaires, ils varient en fonction de la taille, du nombre de ganglions enlevés ainsi que de la localisation de ces derniers. Une mauvaise circulation lymphatique est le risque majeur de complication d'un curetage ganglionnaire, et il entraîne un lymphocèle (poche de lymphe) ou lymphœdème (membre gonflé) visible en figure 23.



Figure 23 : photographie d'un lymphoedème de la jambe gauche (46)

4.4. La radiothérapie

4.4.1. Indications

La radiothérapie est un traitement adjuvant locorégional des mélanomes. Elle consiste à irradier la zone tumorale à l'aide de rayonnements (on parle de « rayons ») afin de détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur mitose. Ces rayonnements sont produits à partir de sources radioactives ou encore d'accélérateurs à particules.

On utilise rarement la radiothérapie dans le cadre du traitement du mélanome. Dans la majeure partie des cas, elle vise seulement à atténuer les symptômes lorsqu'une métastase osseuse entraîne une douleur ou une compression (par exemple lors d'une compression de la moelle épinière avec un risque de paralysie), on parle alors de radiothérapie palliative (34).

Elle peut également être utilisée dans le cadre de métastases cérébrales. Dans ces situations, elle peut être très efficace pour les éradiquer, quand elles sont contenues et de petite taille. Néanmoins, ce type de radiothérapie est utilisé à visée palliative : l'objectif n'est pas de guérir le patient, mais de freiner l'évolution de la maladie, et améliorer la qualité de vie du patient (35).

5. L'immunothérapie

L'immunothérapie est un traitement qui vise à stimuler les défenses immunitaires de l'organisme de manière ciblée contre les cellules cancéreuses. Dans la prise en charge du mélanome, on a classiquement affaire soit à l'interféron α , soit à l'ipilimumab – Yervoy®.

5.1. L'interféron α

L'interféron est une substance que nous fabriquons naturellement en réponse aux infections virales pour stimuler l'organisme. Ainsi, par exemple, lorsque nous contractons la grippe, ce n'est pas le virus de la grippe lui-même qui nous procure de la fièvre et des frissons, mais l'interféron que nous fabriquons en réponse au virus qui est responsable du réchauffement du corps (36).

L'immunothérapie par interféron α peut être proposée aux patients, en complément de l'exérèse chirurgicale, en cas notamment d'envahissement ganglionnaire.

D'un point de vue administratif, il faut nécessairement une prescription initiale hospitalière, par la suite le médecin traitant peut être amené à renouveler une prescription d'interféron α .

5.1.1. Déroulement de l'immunothérapie par interféron

L'immunothérapie par interféron est mise en pratique rapidement après la chirurgie et est administrée au long terme (le plus souvent plus d'un an après l'exérèse). Elle peut être administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, réalisée en ambulatoire ou dans le cadre d'une hospitalisation si cela est nécessaire. Deux protocoles sont actuellement utilisés en France suivant le degré d'envahissement ganglionnaire (37) :

- si les ganglions ne sont pas atteints, l'interféron α peut être proposé à faible dose (3 MUI - Millions d'Unités Internationales/ m^2) à raison de 3 injections sous cutanées 3 fois par semaine pendant 18 mois,
- si les ganglions sont atteints, l'interféron α peut être proposé à forte dose (20 MUI/ m^2 par jour) en perfusion intraveineuse 5 jours sur 7 pendant 1 mois suivi d'une dose un peu plus faible (10 MUI/ m^2) en sous cutanée, 3 fois par semaine pendant 11 mois. Néanmoins, ce traitement à forte dose est rarement prescrit en France du fait des effets secondaires conséquents.

5.1.2. Effets secondaires de l'interféron

Les effets secondaires de l'immunothérapie par interféron α sont très variables d'un patient à l'autre mais ne sont pas anodins.

On peut classiquement observer les évènements suivants :

- une fièvre et des courbatures (semblable à un syndrome grippal),
- une anorexie,
- une asthénie,
- des troubles psychiatriques (dépression),
- des troubles digestifs (nausées, diarrhées),
- des dysfonctionnements thyroïdiens et hépatiques,
- une leucopénie (baisse du nombre de globules blancs) et donc un risque d'infections élevé,
- une thrombopénie (baisse du nombre de plaquettes) et donc un risque de saignement élevé (37).

En raison de ces nombreux effets secondaires, l'immunothérapie est une option de traitement qui doit être discutée avec le patient et à prescrire en systématique, afin de réfléchir à la balance bénéfice/risque. Par exemple, il est important de savoir que l'immunothérapie peut provoquer l'apparition ou la dégradation d'un état dépressif, ainsi elle n'est pas recommandée chez les malades présentant un terrain psychiatrique ou dépressif.

Les effets secondaires sont doses/dépendants et s'atténuent avec le temps. Néanmoins s'ils persistent, l'arrêt du traitement est à envisager. Selon leurs lourdeurs, surtout en début de traitement, un aménagement des horaires de travail sous la forme d'un mi-temps thérapeutique est parfois conseillé par les médecins afin de permettre au patient de récupérer tout en continuant une vie active.

5.2. Yervoy® - ipilimumab

Le Yervoy® - (ipilimumab) est constitué d'anticorps monoclonaux qui vont induire une réponse immunitaire indirecte par l'intermédiaire des cellules T.

En effet, l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) inactive les cellules T. Les anticorps monoclonaux de l'ipilimumab potentialisent les cellules T, afin de bloquer spécifiquement le signal inhibiteur du CTLA-4, conduisant à une activation des cellules T, à leur prolifération, et l'infiltration des tumeurs par les lymphocytes. Ce processus aboutit à la mort des cellules tumorales. Le mécanisme

d'action de l'ipilimumab est indirect, en activant la réponse immunitaire via les cellules T.

5.2.1. Déroulement

Dans la pratique, le traitement d'induction de Yervoy® se fait à la dose de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse sur une période de 90 minutes, toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses (fiche de protocole, annexe 4). Sauf en cas d'intolérance, les patients doivent recevoir l'intégralité du traitement d'induction, sans tenir compte de l'apparition de nouvelles lésions ou de la croissance des lésions existantes. L'évaluation de la réponse tumorale ne doit être effectuée qu'à la fin du traitement d'induction.

Les fonctions hépatique et thyroïdienne doivent être évaluées avant l'instauration d'un traitement par Yervoy® et avant chaque administration. De plus, tout signe ou symptôme évocateur d'effets indésirables immunologiques, tels que diarrhée et colite, doit être évalué pendant le traitement par Yervoy®.

5.2.2. Effets secondaires de l'ipilimumab

Les effets secondaires d'une immunothérapie par Yervoy® ne sont pas sans conséquence, on peut noter notamment les évènements suivants :

- des douleurs au niveau des lésions tumorales,
- une anémie,
- une lymphopénie,
- une anorexie,
- des épisodes de nausées et de diarrhée,
- des états confusionnels,
- des rashes et prurit cutané,
- des myalgies et arthralgies,
- une élévation des enzymes hépatiques.

5.2.3. Conduite à tenir face aux effets secondaires

Face à ces effets secondaires potentiels cités ci-dessus, en fonction de leur gravité (de leur grade), il convient d'adapter le traitement voire de médicamenter le patient (1).

Lors d'épisode d'entérocolite sévère (diarrhée, douleurs abdominales, etc.), il convient d'administrer un traitement anti-diarrhéique et de suspendre l'ipilimumab jusqu'à une diminution des symptômes. S'ils persistent au-delà d'une semaine, l'administration de prednisone à raison de 0,5 à 2 mg/kg/jour est indiquée.

Par rapport aux effets indésirables cutanés, si le prurit ou le rash deviennent trop importants (couvrant plus de 30% de la surface corporelle), on privilégie l'administration de traitement antihistaminique et de corticostéroïde en local s'il n'y a pas d'amélioration. En cas de syndrome cutané sévère de type nécrolyse, l'ipilimumab sera suspendu jusqu'à amélioration des symptômes.

Les effets hépatiques, s'ils deviennent trop importants (rapport ASAT/ALAT 5 fois supérieur à la normale), un retrait définitif de l'ipilimumab s'impose, en complément d'une administration de corticoïde (de type prednisone) à raison de 1 à 2 mg/kg/jour.

6. Chimiothérapie cytotoxique

Une chimiothérapie est un traitement systémique per os ou en perfusion qui permet d'atteindre les cellules cancéreuses, et ce, quelle que soit leur localisation. Les protocoles de chimiothérapie sont normalisés, et, au-delà des premières lignes thérapeutiques, il n'y a pas d'attitude standardisée.

Le choix des protocoles de chimiothérapie sera discuté en RCP, en fonction du statut mutationnel du gène BRAF et des métastases. Le tableau suivant, tableau 7, résume les molécules utilisées en première et en seconde ligne en fonction des sites métastatiques et du statut mutationnel (2), il ne regroupe que des spécialités ayant leur AMM dans la prise en charge des mélanomes :

Tableau 7 : molécules de chimiothérapie de première et seconde ligne utilisables d'après la HAS

site métastatique	Statut mutationnel du gène <i>BRAF</i>	molécules possibles
1^{ère} ligne		
toute métastase	<i>BRAF</i> muté	vémurafénib – Zelboraf® ou à discuter
toute métastase (hors cerveau)	<i>BRAF</i> non muté	dacarbazine – Déticène® ou à discuter
cerveau	<i>BRAF</i> non muté	fotémustine – Muphoran® ou à discuter
2nd ligne		
toute métastase (sans symptômes au cerveau)	<i>BRAF</i> non muté	Ipilimumab – Yervoy® ou à discuter
toute métastase (avec symptômes au cerveau)	<i>BRAF</i> non muté	fotémustine – Muphoran® ou à discuter

7. Chimiothérapie intraveineuse

Les médicaments utilisés agissent sur les mécanismes de division cellulaire, en phase de mitose, afin d'éviter la croissance des cellules et leur multiplication. Ils sont administrés sous forme pure ou diluée dans un solvant, le plus souvent à l'aide d'un cathéter veineux central (encore appelé chambre implantable – PAC). Les médicaments IV de première ligne utilisés en chimiothérapie sont :

- le Déticène ® - dacarbazine : un antinéoplasique cytostatique,
- le Muphoran ® - fotémustine : un cytostatique alkylant et carbamylant.

7.1. Déroulement

La fabrication de toutes ces spécialités de chimiothérapie se déroule au sein de l'unité UCPC (Unités Centralisées de Préparation des Chimiothérapies) afin de garantir à la fois leur bonne fabrication, dans des conditions d'asepsie stricte de salle blanche, mais également pour garantir la protection des préparateurs et pharmaciens lors de leurs manipulations.

Le déroulement de la chimiothérapie est soigneusement planifié par l'équipe médicale, au cas par cas et en fonction de la situation discutée en RCP. La durée totale du traitement est variable et se décompose en périodes de chimiothérapie

'pure', appelées cures, suivies de temps de repos, permettant au patient de récupérer.

Les médicaments employés, les dosages, ainsi que le rythme des cures varient d'un patient à l'autre, en fonction de leur état et de leur tolérance au traitement (38). L'équipe médicale qui prend en charge le patient lui remet un calendrier contenant toutes les informations nécessaires comme le lieu et les dates de traitement, ainsi que les noms des spécialités utilisées.

Après les deux ou trois premières cures, une évaluation de la réponse thérapeutique est réalisée, c'est-à-dire de la façon dont le cancer réagit aux traitements. Elle permet de prolonger le traitement s'il est efficace ou de le modifier s'il est inefficace.

7.2. Principaux feux verts

Avant chaque cure, un examen clinique et des analyses sanguines sont réalisés afin de vérifier que l'état de santé du patient permet de poursuivre le traitement (absence d'altération de l'état général – AEG). Une absence d'AEG permet de déclencher le « feu vert » et le démarrage de la chimiothérapie. Cependant, à tout moment, notamment lors d'anomalies (leucopénie par exemple), un report du traitement peut être envisagé (3) .

La chimiothérapie se déroule généralement à l'hôpital en ambulatoire, et peut, par exemple, s'effectuer dans des unités d'accueil telles que l'UMAC (Unité de Médecine Ambulatoire de Cancérologie) ou le service d'Hospitalisation de Jour en dermatologie de l'Hôpital Bel-Air à Thionville. Concrètement, le patient reste en surveillance le temps de la perfusion, mais également plusieurs heures après que cette dernière se soit terminée, afin de s'assurer de la bonne tolérance des traitements. Ce processus s'établit au sein d'un service d'hospitalisation et repart à domicile le jour même, habituellement en fin de journée, après que la surveillance soit levée.

Le déroulement d'une chimiothérapie est soigneusement planifié selon un protocole établi par l'équipe médicale.

La chimiothérapie ne débute qu'après un bilan qui permet de confirmer qu'elle est justifiée et que le patient peut la supporter. On parle de bilan pré-thérapeutique c'est-à-dire effectué avant le traitement.

Les examens sanguins (NFS, plaquettes ou autre) permettent au médecin cancérologue de vérifier l'état de santé du patient avant chaque chimiothérapie. Le

médecin donne alors son « feu vert » pour commencer ou poursuivre la chimiothérapie.

Une alternance de périodes de traitement et de repos est prévue : entre deux cures, un intervalle d'une à quatre semaines est nécessaire en fonction des protocoles. Le repos permet à l'organisme de récupérer des éventuels effets secondaires. Le nombre de cures est adapté à chaque patient.

7.3. Effets indésirables

7.3.1. Effets indésirables du Déticène® - dacarbazine

D'après le Vidal®, les principaux effets indésirables du Déticène ® sont les suivants :

- réactions immédiates (dans les 12 heures suivant l'injection) :
 - o nausées, vomissements : débutant 1 à 3 h après l'injection et pouvant durer jusqu'à 12 h après,
 - o syndrome pseudo-grippal avec fatigue, myalgies, malaises et fièvre,
 - o plus rarement : paresthésies faciales, bouffées de chaleur, réactions allergiques.
 - o des réactions de photosensibilisation ont été rapportées dans les jours suivant l'injection. Le malade doit être prévenu des risques de récurrence et de l'intérêt des mesures de photoprotection dans les jours suivant les cures ultérieures.
- réaction retardée (plus de 12 heures après l'injection) :
 - o insuffisance médullaire : leucopénie, thrombopénie, anémie, pancytopenie,
 - o hyperéosinophilie,
 - o plus rarement : toxicité rénale pouvant survenir plus tardivement que pour les autres alkylants (environ 21 jours),
 - o une toxicité sur le système nerveux central avec crises comitiales et démence a été rapportée avec des doses élevées de dacarbazine,
 - o alopecie modérée,
 - o amenorrhée,
 - o azoospermie,

- o des troubles hépatobiliaires ont été rapportés : augmentation du taux de transaminases sériques, atteinte hépatocellulaire de différents degrés de gravité, y compris insuffisance hépatique aiguë.

7.3.2. Effets indésirables du Muphoran® - fotémustine

D'après le Vidal®, les principaux effets indésirables du Muphoran® sont les suivants :

- affections hématologiques et du système lymphatique : thrombocytopénie, leucopénie, anémie,
- affections du système nerveux : troubles neurologiques transitoires et sans séquelle (troubles de la conscience, paresthésies, agueusie),
- affections gastro-intestinales : nausées et vomissements modérés dans les 2 heures qui suivent l'injection, diarrhées, douleurs abdominales.
- affections du rein et des voies urinaires : élévation transitoire de l'urée.
- affections de la peau et du tissu sous-cutané : prurit
- troubles généraux et anomalies au site d'administration : épisode fébrile, veinite au point d'injection,
- affections hépatobiliaires : élévations modérées, transitoires et réversibles des transaminases, des phosphatases alcalines et de la bilirubine.

7.4. Conduite à tenir

Afin de minimiser les effets indésirables cités ci-dessus, il convient de respecter un protocole particulier ayant pour but de mieux faire tolérer la chimiothérapie. Chaque spécialité de chimiothérapie requiert un protocole différent.

7.4.1. Protocole pour le Déticène® - dacarbazine

Le Déticène® s'administre en hôpital de jour à la posologie de 1000 mg/m² tous les 21 jours, sur une seule journée ou à la posologie de 250 mg/m² pendant 5 jours consécutifs (fiches de protocoles, annexe 2). La perfusion se fait via un véhicule de 250 ml de glucose 5%, sur une durée d'une heure, et la perfusion doit rester à l'abri de la lumière.

7.4.2. Protocole pour le Muphoran® - fotémustine

Le Muphoran® s'administre en hôpital de jour à la posologie de 100 mg/m² (4) de la façon suivante : 3 administrations consécutives à 1 semaine d'intervalle, suivies d'une période de repos de 4 à 5 semaines (fiche de protocole, annexe 3). Puis, un traitement dit d'entretien est nécessaire à raison d'une administration toutes les 3 semaines. La perfusion intraveineuse se réalise en diluant un flacon de Muphoran® dans une ampoule de 4 ml de soluté alcoolique stérile puis, après calcul de la dose à injecter, par dilution dans un soluté glucosé isotonique à 5 %.

7.4.3. Prémédications

Afin de limiter les effets secondaires des médicaments sus cités, classiquement, la prémédication à retenir est la suivante :

- administration en intraveineuse lente d'une ampoule d'antiémétiques antagonistes des récepteurs à la sérotonine (Sétrons) de type ondansétron – Zophren®,
- séparément du sétron, on administre une quantité de 120 mg de méthylpredisolone (Solumédrol ® ou autre corticostéroïde équivalent),
- 4 à 8 heures après à la perfusion de Déticène®, afin de limiter les nausées dues au médicament, on administre généralement un antiémétique, de type aliprazide – Plitican®, à une posologie de 20 mg/kg/jour chez l'adulte.

8. Chimiothérapie per os

8.1. Spécialités

Les médicaments utilisés agissent sur les mécanismes de réplication cellulaire, en phase mitotique, afin d'éviter la multiplication cellulaire. Ils sont administrés sous forme de gélules ou de comprimés. Les médicaments per os utilisés en chimiothérapie, et ayant leur AMM dans la prise en charge du mélanome, sont, d'après le Vidal® :

- la Bélustine® - lomustine,
- le Zelboraf® - vémurafénib,
- le Tafinlar® - dabrafénib.

8.2. Effets indésirables

8.2.1. Principaux effets indésirables de la Bélustine®

D'après le Vidal®, les principaux effets indésirables de la Bélustine® :

- troubles hématologiques et toxicité médullaire : thrombopénie et leucopénie,
- affections gastro-intestinales : nausées et vomissements,
- affections hépatobiliaires : troubles de la fonction hépatique (augmentations des enzymes hépatiques voire ictère),
- affections respiratoires : pneumonie interstitielle,
- affections de la peau et du tissu sous-cutané : alopecie,
- effets sur les organes de reproduction : aménorrhée, azoospermie.

8.2.2. Principaux effets indésirables du Zelboraf®

D'après le Vidal®, les principaux effets indésirables du Zelboraf® sont :

- tumeurs bénignes et malignes : kératose séborrhéique, papillome cutané, carcinome baso-cellulaire, nouveau mélanome primitif,
- troubles hématologiques: neutropénie,
- troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie,
- affections du système nerveux : céphalées, dysgueusie, vertiges, neuropathie périphérique, affections oculaires,
- affections respiratoires et thoraciques : toux,
- affections gastro-intestinales : diarrhée, vomissements, nausées, constipation
- affections hépatobiliaires : atteintes hépatiques,
- affections de la peau et du tissu sous-cutané : réaction de photosensibilité, kératose actinique, éruption cutanée, éruption papuleuse, prurit, hyperkératose, érythème, alopecie, sécheresse cutanée,
- affections musculo-squelettiques et systémiques : arthralgie, myalgie, douleur dans les extrémités, dorsalgie, arthrite,
- troubles généraux : fatigue, pyrexie, œdème périphérique, asthénie.

8.2.3. Principaux effets indésirables du Tafinlar®

D'après le Vidal®, les principaux effets indésirables du Tafinlar® sont :

- tumeurs bénignes et malignes : papillome, carcinome épidermoïde cutané, kératose séborrhéique, acrochordon (excroissance bénigne cutanée), carcinome baso-cellulaire, nouveau mélanome primitif,
- affections du système immunitaire : hypersensibilité,
- troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie, hypophosphatémie, hyperglycémie,
- affections du système nerveux : céphalées, affections oculaires, uvéite,
- affections respiratoires et thoraciques : toux,
- affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, diarrhée, constipation, pancréatite,
- affections de la peau et du tissu sous-cutané : hyperkératose, alopecie, éruption cutanée, sécheresse cutanée, prurit, kératose actinique, lésions cutanées, érythème,
- affections musculo-squelettiques et systémiques : arthralgie, myalgie, douleur dans les extrémités,
- affections rénales et urinaires : insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, néphrite,
- troubles généraux : fièvre, fatigue, frissons, asthénie, syndrome pseudo-grippal.

L'EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT EN CANCEROLOGIE

1. Définition de l'ETP

Le gouvernement français a publié en février 2014 le 'plan cancer 2014-2019'. C'est le troisième plan cancer élaboré à ce jour et il s'est appuyé sur les contributions de professionnels de santé, d'usagers des champs de la recherche, de la santé publique, de la cancérologie et de décideurs publics.

Le document se présente sous forme d'objectifs (17 au total) classés dans 4 grandes parties qui s'intitulent :

- partie I : guérir plus de personnes malades,
- partie II : préserver la continuité et la qualité de vie,
- partie III : investir dans la prévention et la recherche,
- partie IV : optimiser le pilotage et les organisations.

Ainsi, en réponse à ce plan cancer 2014 -2019 s'est développée une nouvelle discipline visant à rendre le patient davantage acteur de sa prise en charge intitulée l'éducation thérapeutique du patient ou ETP.

Par comparaison aux conseils donnés lors d'une délivrance d'un traitement qui relève de l'éducation à l'officine, l'ETP regroupe un ensemble d'outils qui visent à permettre au patient l'acquisition de compétences et une meilleure gestion de la maladie au quotidien. Le but de l'ETP est, *in fine*, que le patient puisse prendre en charge de manière active sa maladie, sa thérapeutique et sa surveillance, en partenariat avec l'ensemble du personnel soignant (médecin, pharmacien, infirmier, psychologue).

En effet, un des premiers freins à la compréhension de la maladie et des traitements est la densité des informations à retenir lors des rendez-vous médicaux, cela peut souvent paraître trop important pour le patient qui y est confronté et, dans ces situations, la présence de fiches de bonnes utilisations s'avère alors utile. Des informations synthétiques sur les différentes spécialités, les précautions d'emploi et les effets indésirables permettent de rassurer et d'éviter les cas de mésusage.

Initialement, toute personne ayant une maladie chronique, quel que soit le type, le stade ou l'évolution de la maladie, peut bénéficier d'une offre d'ETP. Le mélanome, étant le plus dangereux des cancers cutanés, d'origine multifactorielle et nécessitant une surveillance au long cours de par les traitements lourds qu'il impose, il est indispensable de proposer aux patients concernés la possibilité d'un protocole d'éducation thérapeutique.

De plus, le cancer est une maladie qui n'affecte pas que le malade, mais également tout son entourage, de par notamment l'impact psychologique de la maladie, mais aussi de par les aménagements quotidiens qu'elle implique. L'offre d'ETP doit donc concerner aussi l'entourage du malade si le patient le souhaite. Bien entendu, elle peut être proposée dès l'annonce du diagnostic de la maladie chronique ou à tout autre moment.

L'éducation thérapeutique peut être réalisée sous la forme de séances à la fois individuelles mais aussi collectives pendant lesquelles différents outils et techniques sont employés. La démonstration des dispositifs médicaux, la bonne compréhension des traitements, le respect des posologies seront abordés, ainsi que l'utilisation d'outils, comme des fiches conseils de bon usage des médicaments.

Pour finir, afin d'adapter au mieux les informations à fournir au patient, il faut au préalable connaître ses connaissances sur sa pathologie. Ainsi, l'évaluation de ses compétences se fera lors d'une séance de diagnostic éducatif, qui peut se programmer tout au long du parcours éducatif, afin qu'il soit toujours corrélé au patient.

2. L'ETP en pratique

Avant toute démarche d'éducation thérapeutique, la première étape primordiale est le diagnostic éducatif. Il permet d'exprimer le vécu du patient par rapport au mélanome, de préciser ses besoins, ses difficultés et ses ressources, mais aussi de choisir avec lui les différentes compétences à développer. Il peut être élaboré par un professionnel de santé formé (médecin, pharmacien, infirmier, etc.) au cours d'une ou plusieurs séances individuelles de 30 à 45 minutes.

Ces entretiens constituent des temps d'apprentissage primordiaux à la fois pour le patient mais également pour l'équipe soignante. Ils permettent de faire connaissance et de faire le point par rapport à la maladie et aux traitements. De plus, sont à

prendre en considération les facteurs liés à la personne et également ceux liés à son environnement, et ce, tout au long de la démarche éducative. Cette dernière consiste à centrer le patient sur ses attentes et ses besoins. Ainsi, classiquement, les séances sont divisées en cinq modules différents et complémentaires :

- module 1 : exprimer le vécu de la maladie au quotidien,
- module 2 : connaître sa maladie,
- module 3 : connaître ses traitements,
- module 4 : connaître les facteurs aggravants de sa maladie,
- module 5 : savoir adapter son traitement à sa maladie.

Les premières séances d'ETP constituent des temps de rencontre, d'apprentissage et de partage de connaissances autour du patient et de sa maladie dans le but de définir un programme personnalisé. Sans vouloir transmettre une masse théorique de connaissances sans rapport avec les besoins du patient, les objectifs de ces séances sont multiples et ont pour ambition d'accroître les compétences du patient dans quatre domaines reliés :

- la maîtrise de la maladie,
- l'adaptation,
- la gestion des symptômes,
- la gestion des traitements.

Les séances d'éducation thérapeutique sont tantôt individuelles tantôt collectives. En effet, après le diagnostic éducatif, le patient pourra choisir de suivre un programme de séances individuelles ou collectives.

Les séances collectives favorisent les échanges d'expériences et de connaissances entre patients. Elles doivent être animées par au minimum 2 soignants formés à l'éducation thérapeutique, dans un lieu dédié. L'animation est pluri-professionnelle (médecins, pharmacien, psychologues, etc.).

Enfin, il est primordial de faire le point régulièrement avec le patient à l'aide d'une évaluation. Cette dernière permet de faire le tri des informations avec le patient entre ce qu'il a compris et ce qu'il sait faire de ce qui n'est pas encore acquis. Enfin, elle permet d'évaluer son quotidien, afin de lui proposer une nouvelle offre d'éducation thérapeutique adaptée, qui tienne compte des résultats nouveaux de cette évaluation, de l'évolution de la maladie et de la personne.

ETUDE DE LA POPULATION - PROJET D'OUTILS D'ETP

1. Objectifs

Un des objectifs de cette thèse a été d'étudier la prise en charge actuelle des patients atteints de mélanomes, connaître leurs traitements, mais également leur anamnèse et leur ressenti, au sein du service de Dr Truchetet, à l'Hôpital Bel-Air, du CHR Metz-Thionville.

L'ensemble de ces données servira par la suite à optimiser la prise en charge globale du patient atteint de mélanome, notamment par le biais de l'éducation thérapeutique, afin de l'accompagner pendant l'intégralité de son traitement.

Ce travail d'investigation est une étape essentielle, car la réalisation d'un programme d'ETP dans la prise en charge du mélanome doit être corrélé aux besoins, aux ressentis et façonné par le vécu des patients atteints. Le second objectif est donc de proposer un programme d'ETP adapté à la prise en charge du mélanome, et réalisable dans un service de dermatologie, ou dans des structures de ville, à l'image des maisons médicales, afin de favoriser le relais ville-hôpital.

2. Matériels et méthodes

Nous avons évalué la prise en charge des mélanomes au sein service de Dr Truchetet en suivant deux approches différentes.

En premier lieu, afin d'étudier l'échantillon concerné depuis 2009, nous avons estimé le nombre de malades pris en charge pour mélanome, ainsi que les caractéristiques du mélanome (métastatique ou non). L'année 2009 a été choisie car elle offre une bonne rétrospective (plus de cinq ans), grâce aux données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), fournies par le Département d'Information Médicale (DIM) et également grâce aux données du logiciel Chimio®.

Puis, lors de mon externat, nous avons réalisé une étude rétrospective via un questionnaire (figure 24) que nous avons soumis aux patients atteints de mélanomes et suivis au sein du même service.

Le questionnaire contenait principalement des questions fermées, et lors des entretiens, il a été ajouté secondairement une question ouverte concernant le ressenti sur la prise en charge générale et la communication vis à vis de la maladie, pour vérifier les connaissances du patient et l'assimilation des stratégies thérapeutiques.

2.1. Etude rétrospective via le PMSI

Afin d'estimer au mieux le nombre de patients traités pour mélanomes depuis 2009, un listing a été réalisé à l'aide du service de dermatologie de l'Hôpital de Bel-Air à Thionville, grâce aux données du PMSI, DIM et aux données du logiciel Chimio® :

Ce listing, présent en annexe, contient :

- le nombre des patients,
- leurs noms,
- leurs dates de naissance,
- le libellé de leur diagnostic,
- la localisation de leur mélanome.

2.2. Questionnaire

L'échantillon de patients qui a répondu au questionnaire a répondu d'octobre 2013 à février 2015, soit l'équivalent entre le début de mon externat au sein de l'Hôpital de Bel-Air et la fin de l'écriture de ce travail. Il n'y a pas eu de critères d'exclusions des patients, ils ont tous été interrogés dans leur chambre d'hospitalisation, soit par moi-même, soit par un membre du personnel soignant du service de dermatologie, lors de leur consultation ou hospitalisation.

Le questionnaire comportait les items suivants (figure 24) :

- description du patient : âge, sexe, lieu de naissance,
- la situation géographique des patients,
- anamnèse de la maladie : historique, récurrence, présence de métastases,
- phénotype concerné,
- antécédents familiaux & médicaux : mélanomes dans la famille, médicaments immunosuppresseurs, autres traitements en cours, présence d'autres maladies chroniques,

- habitudes de vie : nombre d'exposition au soleil par an, utilisation de protection solaire, séance d'UV artificiels, coups de soleil répétés durant l'enfance,
- prise en charge thérapeutique : chirurgie, immunothérapie, radiothérapie, chimiothérapie (per os, IV),
- remarques générales sur la prise en charge, la communication vis-à-vis de la maladie et des traitements.



Questionnaire sur la prise en charge de mélanome malin au service de dermatologie de Dr TRUCHETET après 2009

I. Information sur le patient :

1. Sexe : Homme ☐ Femme ☐
2. Lieu de naissance :
3. Age :
4. Antécédent de pathologie maligne ? Oui ☐ Non ☐ Je ne sais pas ☐
Si oui, lesquelles ?
5. Date du diagnostic :
6. Stade lors de la découverte du mélanome :
7. Localisation du mélanome :
8. S'agit-il d'une récurrence ? Oui ☐ Non ☐
9. Il y a-t-il présence de métastase ? Oui ☐ Non ☐
si oui, localisation :

II. Type de peau :

1. Cheveux blonds ou roux ? Oui ☐ Non ☐
2. Yeux clairs ? Oui ☐ Non ☐
3. Peau de couleur claire ? Oui ☐ Non ☐
4. Plus de 20 grains de beauté sur l'ensemble des 2 bras (bras et avant bras) ? Oui ☐ Non ☐
5. Coups de soleil répétés dans votre enfance ? Oui ☐ Non ☐ Je ne sais pas ☐

III. Antécédents familiaux & médicaux :

1. Médicaments immunosuppresseurs ? Oui ☐ Non ☐ Je ne sais pas ☐
2. Autres traitements en cours ? Oui ☐ Non ☐
Si oui, lesquels ?
3. Antécédents de mélanome dans la famille (frère, sœur, parents...) Oui ☐ Non ☐ Je ne sais pas ☐

IV. Habitudes / Style de vie :

1. Nombre d'exposition au soleil par an ? (+ 10 minutes consécutives) =
2. Lors de ces expositions, avez-vous utilisé une protection ? Oui ☐ Non ☐
Si oui, par quelle moyen : Crème solaire ☐ Chapeau ☐ Vêtements couvrants ☐ Autres :
Si utilisation de crème solaire, quel est son indice ?

3. Avez-vous vécu ailleurs qu'en France ? Oui ☐ Non ☐

Si oui : pays =

4. Séances d'UV artificiels en cabine de bronzage ? Oui ☐ Non ☐

si oui, à quelle fréquence ?

V. Prise en charge du mélanome :

1. Chirurgie (exérèse) : Oui ☐ Non ☐

Si oui : date =

2. Immunothérapie (interféron alpha) : Oui ☐ Non ☐

Si oui : date =

3. Radiothérapie externe : Oui ☐ Non ☐

Si oui : date =

Nombre de séances =

4. Chimiothérapie : Oui ☐ Non ☐

Si oui : date =

En perfusion/injection : dacarbazine ☐ fotémustine ☐ ipilimumab ☐

En comprimé/gélule : bélustine ☐ témodal ☐ tafenlar ☐ zelboraf ☐

Si autres =

5. Quels effets secondaires sont apparus au cours de ces traitements ?

Figure 24: questionnaire d'évaluation

3. Résultats

3.1. Résultats de l'étude rétrospective

Depuis 2009, on a dénombré 612 séjours d'hospitalisation, tous confondus, (consultation, examen, chimiothérapie, suivi, etc.) au sein du service de Dr Truchetet pour un total de 421 patients suivis, dans le cadre d'une prise en charge de mélanome. L'âge moyen des patients suivis est d'environ 61 ans (figure 25). Ces données ont été recueillies à l'aide des infirmiers du service.

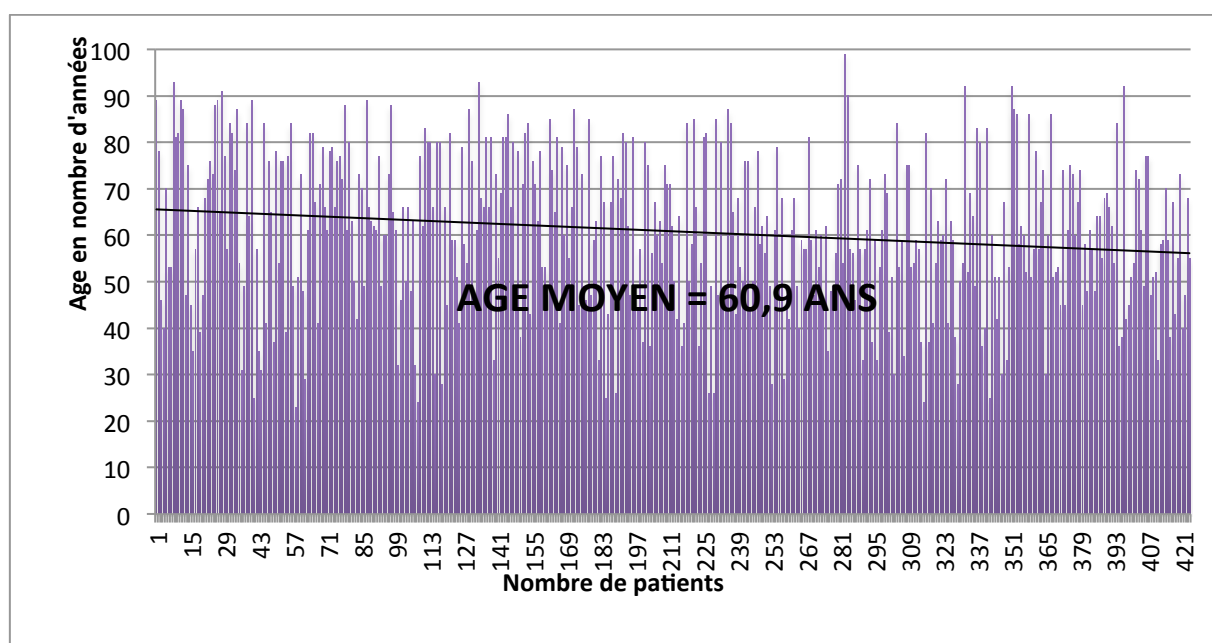


Figure 25 : graphique représentant l'âge des patient suivis

Depuis 2009, sur l'ensemble des patients suivis au sein du service de Dr Truchetet, dans le cadre d'une prise en charge de mélanome, nous pouvons constater que les membres supérieurs, inférieurs ainsi que le tronc sont largement atteints comme l'indique la figure 26. Ces résultats rappellent l'importance du dépistage précoce des grains de beauté suspects, et ce, sur tout le corps, car seulement 7% des patients soignés avaient un mélanome au niveau de la face, des lèvres ou des oreilles.

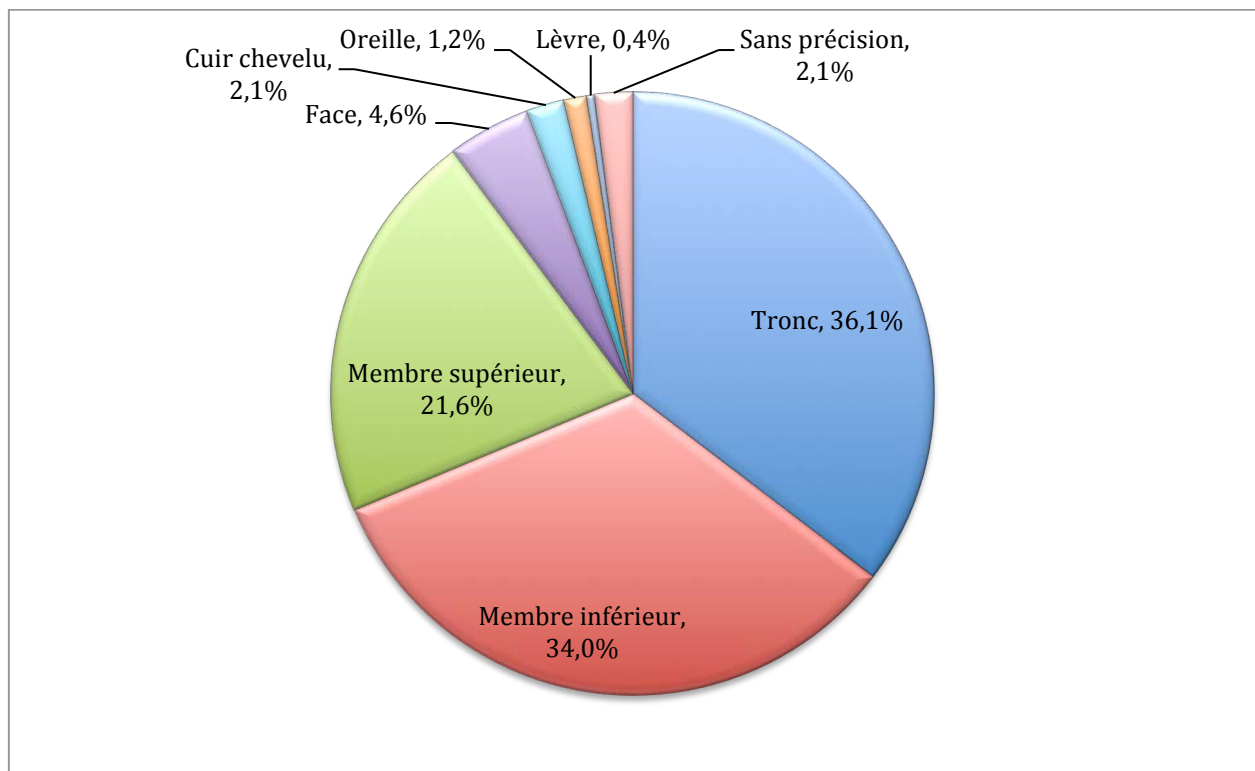


Figure 26 : graphique représentant la localisation moyenne en pourcentage des mélanomes (n=12)

3.2. Résultats du questionnaire

Le questionnaire, réalisé au chevet de douze patients, nous a permis d'étudier à la fois leurs antécédents médicaux, leurs habitudes de vie, leurs traitements, mais également leur ressenti et leurs besoins par rapport à la maladie.

Ainsi, par rapport aux informations générales recueillies, nous avons interrogé autant d'hommes que de femmes et la moyenne d'âge est de 67 ans.

Concernant les phénotypes de peau, couleurs des yeux et des cheveux, les patients interrogés sont majoritairement de phototype II, aux yeux clairs et aux cheveux châtons (figure 27).

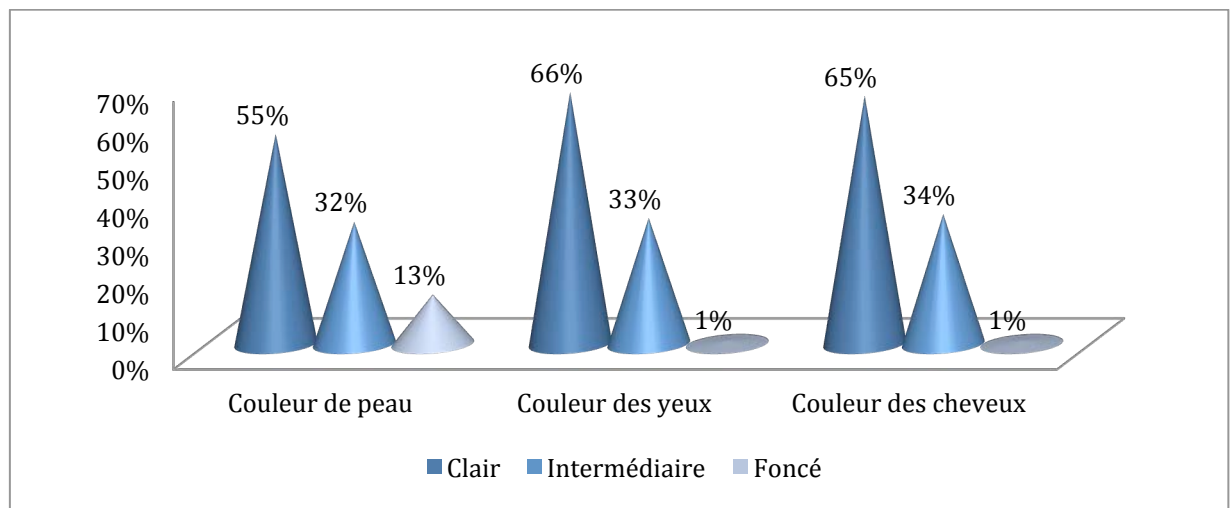


Figure 27 : phénotypes de peau, couleurs des yeux et des cheveux des douze patients interrogés (n=12).

3.2.1. Habitudes de vie

Par rapport aux habitudes de vie, les douze participants ont affirmé s'être régulièrement exposé au soleil, notamment pendant leur enfance et en période estivale. Ils déclarent tous avoir eu fréquemment des coups de soleil (figure 28). Le questionnaire a permis de mettre en avant l'absence de protection solaire (notamment le port de vêtement couvrant). Seulement un tiers déclare avoir utilisé de la crème de protection solaire, et de manière non systématique (l'indice de protection est ignoré).

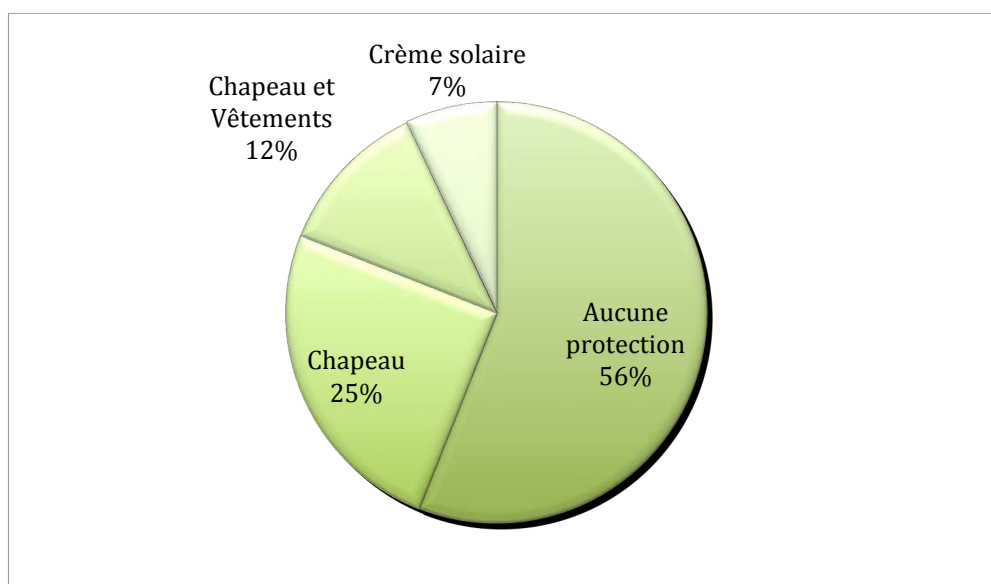


Figure 28 : habitudes de protection vis-à-vis du soleil (n=12)

Quant à l'utilisation des cabines de bronzage, ce phénomène étant récent, tous les participants ont indiqué n'en avoir jamais pratiqué.

3.2.2. Antécédents médicaux

Par rapport aux antécédents médicaux, on peut noter des antécédents de pathologies diverses, sans pour autant qu'il y ait une prédominance franche, néanmoins les maladies métaboliques sont prédominantes chez les douze patients interrogés (figure 29).

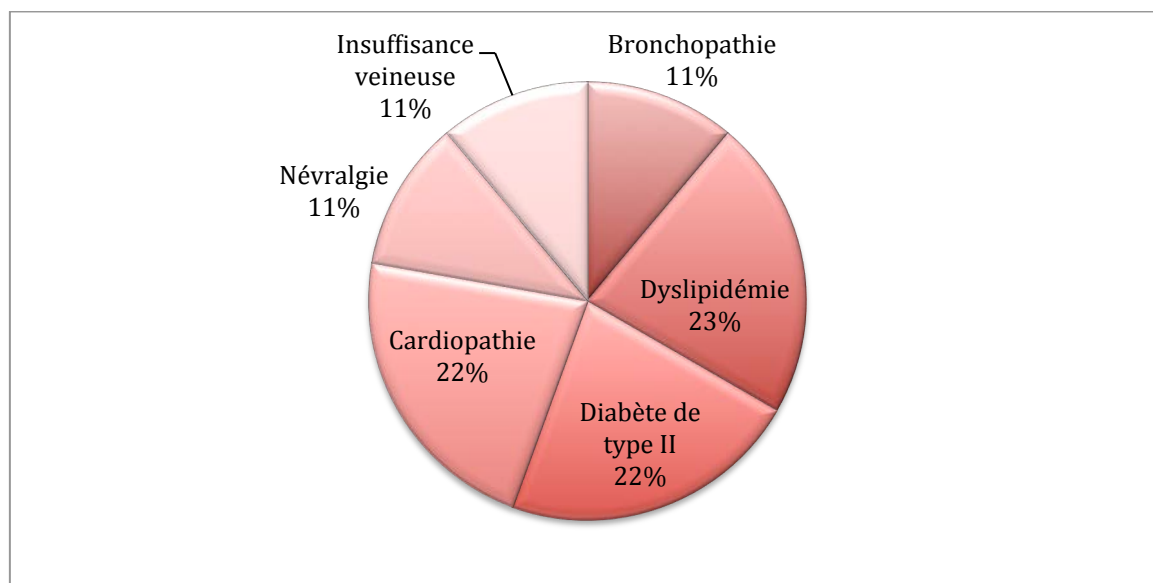


Figure 29 : antécédents médicaux de la population étudiée (n=12)

Toujours par rapport aux caractéristiques tumorales, 11 des 12 patients interrogés ont eu une mutation du gène *BRAF*.

3.2.3. Prise en charge de la pathologie

Concernant la prise en charge, tous les patients interrogés ont subi une exérèse élargie de leurs lésions, avec curetage ganglionnaire. Aucun n'a eu recours à de la radiothérapie.

Quant à la prise en charge médicamenteuse, le Zelboraf® a été largement prescrit en première intention (7 patients), l'administration d'interféron n'a été proposé qu'à une seule reprise en complément d'une chimiothérapie par Déticène®, le Yervoy® utilisé qu'une seule fois (figure 30).

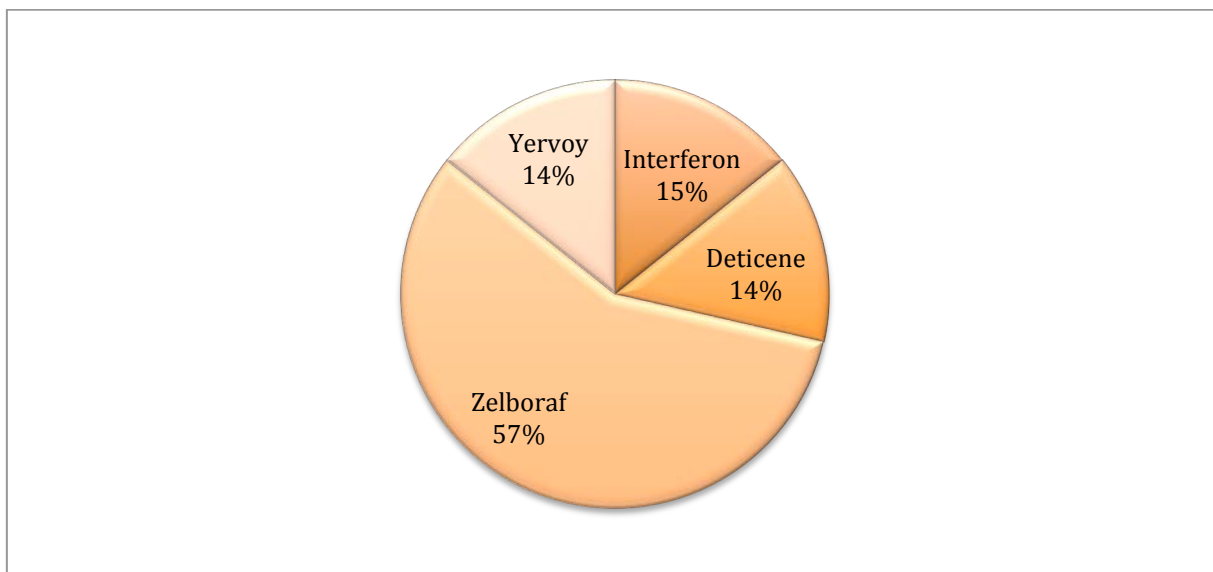


Figure 30 : prise en charge médicamenteuse du mélanome chez la population étudiée (n=12)

3.2.4. Effets indésirables

Afin d'étudier le ressenti des douze patients, toutes chimiothérapies confondues, ont été retenus les principaux effets secondaires éprouvés et considérés comme gênants. On peut noter en priorité l'asthénie, les nausées et vomissements ainsi que les problèmes cutanés. Les grades étaient modérés (2 à 3), et ce pour toutes molécules utilisées (figure 31).

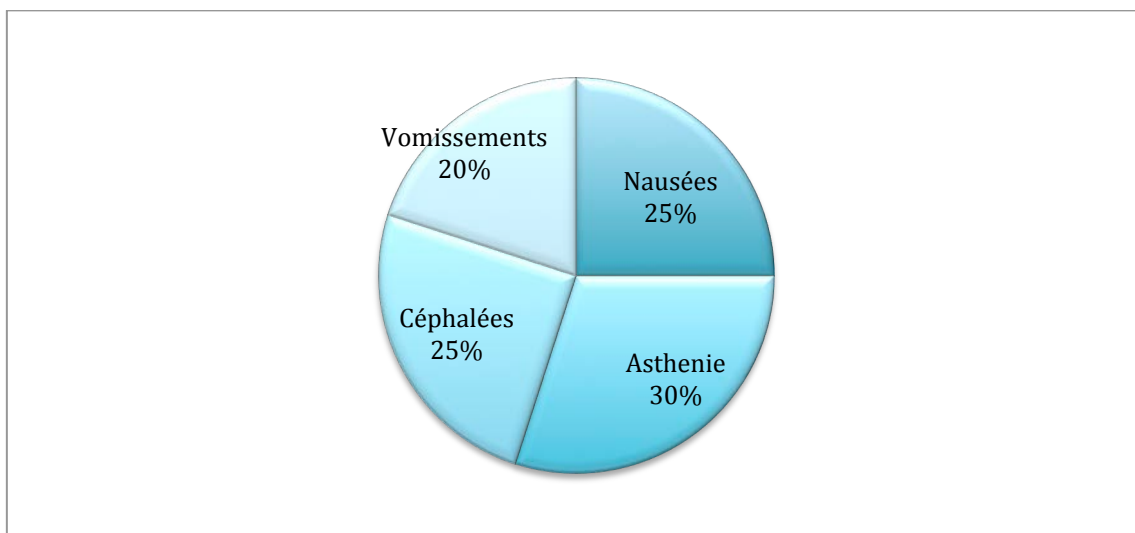


Figure 31 : effets secondaires observés chez la population étudiée (n=12)

3.3. Mise en œuvre de l'ETP dans la prise en charge du mélanome

A l'aide des résultats des études précédentes, nous avons réalisé un projet d'ETP qui sera par la suite proposé dans le cadre de la prise en charge du mélanome sur le site de l'hôpital Bel-Air de Thionville.

3.4. Les entretiens thérapeutiques

Afin de mener à bien ces entretiens, il peut être utile d'utiliser un guide de questions-clés. Voici le questionnaire que j'ai élaboré pour une future utilisation par les professionnels de santé (tableau 8), ces derniers pourront y répondre dans un tableau de recueil à l'image du tableau 9.

Tableau 8 : questionnaire guide lors du diagnostic éducatif

Depuis quand est apparu votre mélanome ?

Comment votre maladie se manifeste-t-elle ?

Selon vous, à quoi est dû un mélanome ? Qu'est ce qui l'aggrave ?

Quels traitements prenez-vous actuellement ?

Selon vous, comment agissent-ils ?

Certains médicaments vous font-ils peur ?

Êtes-vous tenté d'arrêter vos médicaments ?

Souffrez-vous d'effets secondaires ?

Comment est votre quotidien, notamment avec votre entourage ?

Votre maladie vous handicape-t-elle ?

Lorsque vous avez besoin d'aide, vers qui souhaitez-vous vous tourner ?

Qu'attendez-vous de nos rencontres ?

Quels sont vos projets dans l'avenir ?

Toutes ces données sont recueillies dans un dossier, idéalement informatisé, afin d'être facilement partagées par les différents acteurs du programme d'ETP. Voici une proposition de tableau de recueil, daté, et qui peut être rempli par un professionnel de santé participant au projet d'ETP (tableau 9):

Date :	Patient :	Professionnel de santé :
Date d'apparition du mélanome		
Manifestation de la maladie :		
Cause du mélanome :		
Traitements actuels :		
Craintes vis-à-vis des traitements :		
Tenté d'arrêter les traitements :		
Effets secondaires ressentis :		
Quotidien avec l'entourage :		
Handicap ressenti :		
Personne relais :		
Objectifs voulus :		
Projets d'avenir :		

Tableau 9 : tableau de recueil du diagnostic éducatif

Le diagnostic éducatif est évolutif, il doit être actualisé et renouvelé au cours du suivi du patient, d'autant plus lors de tout changement de thérapeutiques.

À l'issu de cet entretien, c'est ensemble que le soignant et le patient choisissent des objectifs éducatifs et définissent un programme d'ETP adapté. Une convention peut être établie entre le soignant et le soigné afin de respecter les objectifs.

Par exemple : objectif pour le patient = savoir surveiller l'apparition d'effets secondaires des traitements.

3.5. Réalisation d'un programme d'ETP personnalisé

Il est important de faire acquérir des compétences pratiques aux patients atteints de mélanome, comme par exemples :

- adapter des soins cutanés éventuels en fonction de l'état de la peau,
- mettre en œuvre des alternatives au grattage (massage, émollients froids, antihistaminiques), repérer les situations dangereuses (allergies alimentaires, herpès),
- adapter l'environnement et le traitement aux conditions particulières (piscine, mer, soleil, voiture, vacances).

3.6. Création d'outils de conseils aux patients

Les fiches 'patients' réalisées concernent les spécialités suivantes : le Tafenlar® (tableau 10) et le Zelboraf® (tableau 11). Les données recueillies pour l'élaboration de ces fiches proviennent du Vidal® ainsi que du Dorosz®. Il ne s'agit pas de faire un copier-coller exhaustif des données présentes dans ces ouvrages, mais de retenir la substantifique moelle, primordial, afin de sélectionner rapidement des informations importantes comme :

- la posologie : comment et à quel moment prendre les médicaments,
- le réflexe à avoir en cas d'oubli de prise,
- les précautions particulières à prendre lors de la prise des médicaments,
- la conduite à tenir lors d'un désir de grossesse ou d'allaitement,
- la conduite à tenir lors d'automédication,
- quels réflexes à avoir lors de la survenue d'effets secondaire.

TAFINLAR® - Dabrafénib

COMMENT ET À QUEL MOMENT LE PRENDRE ?

- 1 gélule le matin et 1 gélule le soir (12 heures entre chaque prise)
- toujours à jeun, avec un grand verre d'eau ou 2 heures après un repas

QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI ?

- respecter 12 heures d'intervalle entre chaque gélule
- si oubli < 6 heures → prenez la gélule
si oubli > 6 heures → ne prenez pas la gélule

PRECAUTIONS PARTICULIERES ?

- les gélules ne doivent être ni ouvertes, ni mâchées, ni écrasées, ni prises en mangeant

GROSSESSE ET ALLAITEMENT ?

- ce médicament est contre indiqué en cas de grossesse et d'allaitement. Une contraception efficace doit être mise en place pendant le traitement et au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement

AUTO-MEDICATION POSSIBLE?

- non, car même sans ordonnance, des interactions sont possibles. Eviter les antiacides ou anti-sécrétoires ; en cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien

EN CAS DE PROBLEMES ?

- fièvre, frissons et toux surviennent très fréquemment
- contactez rapidement le médecin en cas d'éruption cutanée sévère ou d'atteinte des muqueuses, ainsi qu'en cas d'apparition brutale de fièvre > 38°

ZELBORAF® - Vémurafénib

COMMENT ET À QUEL MOMENT LE PRENDRE ?

- 4 comprimés le matin et 4 comprimés le soir (12 heures entre chaque prise)
- toujours à jeun, avec un grand verre d'eau, ou 2 heures après un repas

QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI ?

- si oubli < 4 heures → prendre la dose
- si oubli > 4 heures → ne prenez pas la dose

PRECAUTIONS PARTICULIERES ?

- les comprimés ne doivent être ni écrasés, ni pris en mangeant

GROSSESSE ET ALLAITEMENT ?

- à éviter

AUTO-MEDICATION POSSIBLE?

- non, car même sans ordonnance, des interactions sont possibles ; en cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien

EN CAS DE PROBLEMES ?

- contactez rapidement votre médecin en cas d'éruption cutanée sévère ou d'atteinte des muqueuses, ainsi qu'en cas d'apparition brutale de fièvre > 38°C

3.7. Création d'outils de conseils aux professionnels de santé

Afin d'améliorer la prise en charge globale des patients, notamment médicamenteuse, a été réalisé une série de fiches récapitulatives des spécialités per os destinées aux pharmaciens officinaux.

Ces fiches concernent des médicaments per os, hospitaliers et officinaux, afin que, rapidement, le pharmacien puisse faire face aux demandes ou aux questionnements concernant des traitements qui peuvent parfois se chevaucher.

Ainsi, on retrouvera successivement les fiches récapitulatives suivantes :

- la Bélustine® – lomustine (disponible en rétrocession hospitalière),
- le Zelboraf® – vémurafénib,
- le Tafenlar® – dabrafénib.

Pour faciliter la lecture, un code couleur a été adopté à l'image de feux tricolores :

- sur un fond vert se trouvent les conseils à prodiguer,
- sur un fond rouge se trouvent des contre-exemples à ne pas faire.

Sur chaque fiche sont présentes les informations suivantes :

- la présentation physique de la spécialité,
- la réglementation concernant sa délivrance,
- sa pharmacodynamie,
- ses principales contre-indications,
- des conseils, adaptés au cas par cas, par rapport aux posologies et aux conduites à tenir pour prévenir l'apparition éventuelle d'effets indésirables.

3.7.1. La Bélustine® – lomustine

La Bélustine® - lomustine est une spécialité présentée en gélules, dosées à 40 mg, et conditionnée dans des boîtes contenant 5 gélules. Elle est présente sur liste I, et est soumise à prescription hospitalière par un médecin dermatologue ou cancérologue. Elle est disponible en rétrocession, via une pharmacie hospitalière.

Ses principales contre-indications concernent, selon le Vidal® :

- une hypersensibilité à la lomustine,
- une allergie au blé car l'amidon de blé est son véhicule,
- l'allaitement, car la lomustine peut passer dans le lait maternel,

- la cimétidine (toxicité médullaire accrue avec inhibition du métabolisme de la lomustine),
- les vaccins vivants atténués en raison d'un risque mortel de maladie vaccinale généralisée,
- la phénytoïne (risque accru de survenue de convulsions).

Sa posologie classique est établie proportionnellement à la surface corporelle, et elle varie en fonction qu'elle soit associée, ou non, à d'autres chimiothérapies. Ainsi, en mono-chimiothérapie, la dose usuelle est de 100 à 130 mg/m² en une seule prise toutes les 6 semaines ou 75 mg/m² en une seule prise toutes les 3 semaines, et en en poly-chimiothérapie, la dose usuelle est de 70 à 100 mg/m² toutes les 6 semaines. L'administration se fait toujours le soir, ou bien 3 heures après un repas.

Les effets secondaires de ce traitement affectent différents systèmes mais certaines actions peuvent les atténuer, notamment concernant :

- les nausées, vomissements, brûlures gastriques et pertes d'appétit peuvent être atténués en limitant les aliments gras, très sucrés ou épicés, en évitant de s'allonger dans l'heure qui suit un repas et en fractionnant les repas. Les petits repas légers et froids, ainsi que le fait de boire par petite gorgée, limite la survenue de ces effets secondaires gastriques.
- les céphalées et l'asthénie peuvent être régulées en limitant les efforts physique trop intenses et en améliorant l'hygiène de vie par des mesures hygiéno-diététiques : prendre de petites quantités d'eau, puis passer aux aliments mous, pour recommencer progressivement les aliments solides.
- les infections peuvent être limitées en assurant une bonne hygiène, en évitant tout contact avec des personnes en incubation, et en assurant une bonne asepsie des plaies le cas échéant,
- le risque hémorragique peut être contenu en limitant la prise de médicaments fluidifiant le sang et les agressions physique cutanées.

Tableau 12 : fiche conseils de la Bélustine®

BÉLUSTINE® - Lomustine			
Présentation : boîte de 5 gélules bleues dosées à 40 mg			
Délivrance : liste I – soumis à prescription hospitalière, par un dermatologue ou cancérologue			
Pharmacodynamie : agent alkylant - immunomodulateur			
Contre-indications : hypersensibilité à la substance active - allergie au blé - allaitement - vaccin vivant atténué			
Conseils au comptoir : en vert = à conseiller et en rouge = à déconseiller			
posologie 1 gélule toutes les 6 semaines le soir ou 3 heures après un repas arrêt et changement du rythme du traitement	nausées manger lentement, boire entre les repas, fractionner les repas aliments gras, frits et épicés, grosses quantités	diarrhées hydratation + féculents si persistance : contacter médecin café, boissons glacées, lait, fruits et légumes crus, pain complet, alcool	hémorragie brosse à dents souple épistaxis : pincer le nez aspirine et Ibuprofène thermomètres rectaux
asthénie repos bonne hygiène de vie activité physique intense	infections lavage régulier des mains & désinfecter les plaies contact avec personne contagieuse & automédication si fièvre > 38°C	céphalées antalgique limiter exercices physique arrêt du traitement automédication	

3.7.3. Le Zelboraf® - vémurafénib

Le Zelboraf® - vémurafénib est une spécialité présentée en comprimés dosés à 240 mg, et conditionnée dans des boîtes contenant 56 comprimés. Elle est présente sur liste I, et est soumise à prescription hospitalière par un médecin dermatologue ou cancérologue. Classiquement, sa posologie recommandée est de 960 mg deux fois par jour (soit 4 comprimés, matin et soir). Sa principale contre-indication concerne, selon le Vidal®, une hypersensibilité à sa substance active.

Les effets secondaires de ce traitement affectent différents systèmes mais certaines actions peuvent les atténuer, notamment concernant :

- les nausées, vomissements, brûlures gastriques et pertes d'appétit peuvent être atténués en limitant les aliments gras, très sucrés ou épicés, en évitant de s'allonger dans l'heure qui suit un repas et en fractionnant les repas. Les petits repas légers et froids, ainsi que le fait de boire par petite gorgée, limite la survenue de ces effets secondaires gastriques.
- les céphalées et l'asthénie peuvent être régulées en limitant les efforts physiques trop intenses et en améliorant l'hygiène de vie par des mesures hygiéno-diététiques : prendre de petites quantités d'eau, puis passer aux aliments mous, pour recommencer progressivement les aliments solides.
- les infections peuvent être limitées en assurant une bonne hygiène, en évitant tout contact avec des personnes en incubation, et en assurant une bonne asepsie des plaies le cas échéant,
- le risque d'œdème peut être contenu en limitant la prise alimentaire de sel, en surélevant les jambes notamment lors du coucher, et en portant, le cas échéant, des bas de compression.

Tableau 13 : fiche conseils du Zelboraf®

ZELBORAF® - Vémurafénib			
Présentation : boîtes de 56 comprimés dosés à 240 mg			
Délivrance : liste I – soumis à prescription hospitalière, par un dermatologue ou cancérologue			
Pharmacodynamie : agent antinéoplasique - inhibiteur de protéine RAF			
Contre-indications : hypersensibilité à la substance active			
Conseils au comptoir : en vert = à conseiller et en rouge = à déconseiller			
posologie 4 comprimés matin & soir, avec un grand verre d'eau écraser les comprimés modifier l'heure de prise	nausées manger lentement, boire entre les repas, fractionner les repas aliments gras, frits et épicés, grosses quantités	diarrhées hydratation + féculents si persistance : contacter médecin café, boissons glacées, lait, fruits et légumes crus, pain complet, alcool	érythème crème solaire à FPS élevé + vêtements couvrants s'exposer au soleil
oedeme limiter le sel surelevez les pieds bas de contention vêtements serrés éviter le surpoids	asthénie repos bonne hygiène de vie activité physique intense	infections lavage régulier des mains & désinfecter les plaies contact avec personne contagieuse & automédication si fièvre > 38°C	céphalées antalgique limiter exercices physiques arrêt du traitement automédication

3.7.4. Le Tafinlar® - dabrafénib

Le Tafinlar® - dabrafénib est une spécialité présentée en gélules, dosées à 50 ou 75 mg, et conditionnée dans des boîtes contenant 120 gélules. Elle est présente sur liste I, et est soumise à prescription hospitalière par un médecin dermatologue ou cancérologue. Sa principale contre-indication concerne, selon le Vidal®, une hypersensibilité à sa substance active. Classiquement, sa posologie est de 150 mg (soit deux capsules à 75 mg) de Tafinlar® par voie orale 2 fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 300 mg).

Les effets secondaires de ce traitement affectent différents systèmes mais certaines actions peuvent les atténuer, notamment concernant :

- les nausées, vomissements, brûlures gastriques et pertes d'appétit qui peuvent être atténués en limitant les aliments gras, très sucrés ou épicés, en évitant de s'allonger dans l'heure qui suit un repas et en fractionnant les repas. Les petits repas légers et froids, ainsi que le fait de boire par petite gorgée, limite la survenue de ces effets secondaires gastriques,
- les céphalées et l'asthénie qui peuvent être régulées en limitant les efforts physique trop intenses et en améliorant l'hygiène de vie par des mesures hygiéno-diététiques : prendre de petites quantités d'eau, puis passer aux aliments mous, pour recommencer progressivement les aliments solides,
- les infections qui peuvent être limitées en assurant une bonne hygiène, en évitant tout contact avec des personnes en incubation, et en assurant une bonne asepsie des plaies le cas échéant, notamment en cas d'apparition de syndrome de type mains-pieds, où l'utilisation de crème analgésique et d'eau froid est conseillée,
- le système cardio-vasculaire avec des troubles du rythme cardiaque qui nécessite une surveillance accrue de la kaliémie et une consultation en urgence en cas d'arythmie sévère.

Tableau 141 : fiche conseils du Tabinlar®

TAFINLAR® - Dabrafénib			
Présentation : boîtes de 120 gélules dosées à 50 mg ou 75 mg			
Délivrance : liste I – soumis à prescription hospitalière, par un dermatologue ou cancérologue			
Pharmacodynamie : agent antinéoplasique, inhibiteur de protéine RAF			
Contre-indications : hypersensibilité à la substance active			
Conseils au comptoir : en vert = à conseiller et en rouge = à déconseiller			
posologie 1 gélule matin & soir à jeun ou 2 h après un repas prise avec nourriture oubli de plus de 6 heures	nausées manger lentement, boire entre les repas, fractionner les repas aliments gras, frits et épicés, grosses quantités	diarrhées hydratation + féculents si persistance : contacter médecin café, boissons glacées, lait, fruits et légumes crus, pain complet, alcool	érythème crème solaire à FPS élevé + vêtements couvrants s'exposer au soleil
troubles cardiaques surveiller kaliémie si arythmie : contacter médecin activité physique intense médicament qui augmente le QT	asthénie céphalées antalgique repos arrêt du traitement activité physique intense	infections lavage régulier des mains & désinfecter les plaies contact avec personne contagieuse & automédication si fièvre > 38°C	syndrome mains-pieds eau froide savon doux crème analgésique arrêt du traitement automédication

DISCUSSION

Le mélanome est un problème qui devient de plus en plus préoccupant, avec le nombre de cas qui augmente et la facilité actuelle, dans nos sociétés, à abuser de facteurs aggravants.

Ce n'est pas tant le manque d'informations sur le risque des UV qui laisse à désirer, mais davantage la manière dont la prévention est actuellement véhiculée.

Par rapport à l'inflation des mélanomes, il apparaît plus que nécessaire de multiplier davantage les outils de préventions, et de diversifier les vecteurs de ces derniers, car les discours actuels ont montré leurs limites et leurs failles : malgré les recommandations, le nombre d'utilisateurs de cabines de bronzage artificiel augmente. Ainsi, il faudrait enrichir les outils de prévention, et ne plus se limiter, par exemple, à évoquer le vieillissement de la peau à des adolescents pleins de jeunesse. Le résultat escompté est à l'image de la prévention antitabac, avec laquelle on peut faire un parallèle.

Or, le pharmacien joue et jouera un rôle important dans la prise en charge de ce type de cancer qui se banalise, notamment dans l'accompagnement des patients et l'éducation thérapeutique qui peut y être associée.

Face à des nouvelles spécialités peu manipulées jusqu'alors en ville, il fallait réactualiser les connaissances des pharmaciens officinaux, et leur proposer des outils afin de dispenser aux mieux des spécialités aux effets secondaires importants et d'y associer un conseil adéquat.

L'initiative d'élaborer des outils de bonne utilisation pour les spécialités visant à prévenir et soigner les patients atteints de mélanomes trouve un écho dans plusieurs des objectifs développés par le plan cancer 2014-2019, notamment :

- la partie I, l'objectif 4 intitulé « Faire évoluer les formations et les métiers de la cancérologie » comporte une partie « Adapter les formations des professionnels aux évolutions de la cancérologie »,
- la partie II, l'objectif 7 intitulé « Assurer des prises en charge globales et personnalisées » comporte une partie « Améliorer la qualité de vie par l'accès aux soins de support » dont fait partie l'action 7.6 : « Assurer une orientation adéquate vers les soins de support pour tous les malades ».

L'objectif de ces différentes actions est de tout d'abord «discuter systématiquement en réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) des besoins en matière de soins de support», « d'organiser sous la responsabilité des ARS un maillage territorial adapté pour les prestations de soins de support, assurer la lisibilité de cette offre et mettre en place un accès coordonné hôpital/ville ». Les fiches conseils (à la fois destinées au personnel soignant et au patient) peuvent pleinement trouver leur place dans ces processus et peuvent y être très pertinentes.

Toujours dans la partie II du Plan cancer 2014-2019, l'objectif 8, intitulé « Réduire les risques de séquelles et de second cancer » s'inscrit également dans la démarche qui vise à « systématiser la prévention et la prise en charge des séquelles ». Ainsi, le but de cette action consiste à circonscrire, voire éliminer les dégâts collatéraux et autres séquelles liées à la maladie elle-même et aux divers traitements. Pour beaucoup d'entre elles, ces séquelles pénalisent la vie sociale, scolaire et professionnelle. Les conditions de vie peuvent donc être améliorées si les séquelles liées aux traitements et les effets indésirables peuvent être circonscrits grâce à l'aide apportée par l'équipe pluridisciplinaire et l'utilisation à bon escient de fiches conseils. En premier lieu, il serait préférable de diminuer l'âge moyen des patients suivis, qui est plutôt avancé, alors qu'il pourrait être rajeuni par une sensibilisation au dépistage plus précoce.

Dans le cas d'une pathologie complexe, surtout lors de stade avancé de la maladie, la multiplicité des traitements est un facteur limitant non seulement à la compréhension de la démarche thérapeutique par le patient, mais aussi l'observance. En l'oncologie, on le conçoit largement, la portée psychologique de la maladie cancéreuse représente souvent une barrière supplémentaire à la bonne compréhension et au bon suivi des différents traitements. C'est d'ailleurs pour cette raison qu'une psychologue est présente dans les deux services d'oncologie de l'Hôpital de Bel-Air à Thionville. Accompagner le patient dans le cadre d'une éducation thérapeutique évite qu'il se sente « perdu » entre ses différents traitements. L'accompagnement est du ressort de l'équipe pluridisciplinaire de professionnels de santé avec qui ce patient sera en contact : médecins, infirmiers, pharmaciens et psychologues.

L'élaboration de fiches conseils est intéressante pour des prise en charge optimales du patient, de l'hôpital à l'officine, afin de prévenir d'éventuels effets indésirables et pour accompagner le patient dans un processus d'éducation thérapeutique qui est notamment promu par le nouveau plan cancer.

L'idée originale était de réaliser des fiches de bon usage à l'intention des patients, notamment de pharmacies de ville. En effet, depuis peu, de nouvelles spécialités en oncologie sont maintenant disponibles à l'officine. Ces médicaments n'étant jusqu'alors pas couramment délivrés, ces fiches 'patients' accompagneront les conseils prodigués au comptoir afin de rappeler au patient les informations essentielles concernant ces spécialités, complexes à gérer.

Cependant cette perspective a évolué au cours de la rédaction de ce travail, et il a été envisagé de destiner ces fiches à l'ensemble des professionnels de santé susceptibles d'être en contact avec le patient au cours de son parcours de soin, notamment en éducation thérapeutique.

En effet, ce genre de fiches synthétiques trouve son utilité à toutes les étapes du parcours du patient, de l'hôpital à l'officine, durant l'intégralité de son accompagnement par les professionnels de santé. Elles permettront une uniformisation des informations et des conseils prodigués, or parler avec le même mode améliore l'observance et le bon usage médicaments prescrits.

Néanmoins, même si ces nouveaux outils constituent de précieuses aides, à l'avenir, il serait intéressant qu'une meilleure législation encadre l'arrêté du 20 octobre 2014 relatif à l'information et aux avertissements destinés aux exploitants et aux utilisateurs d'appareils de bronzage. Cette réactualisation permettrait de limiter l'utilisation abusive de ces appareils corrélés à l'inflation des cancers cutanés. Or, que penser des nouvelles cartes « d'abonnement illimité » qu'offrent certaines chaînes de bronzage ?

Pour améliorer la prise en charge des patients, il faudrait atténuer davantage les clivages entre les professionnels de santé (notamment entre médecin généraliste et pharmacien), afin que cette dernière soit entièrement pluridisciplinaire. Plus les professionnels de santé dialogueront entre eux et mieux les patients seront pris en charge, et ce, de l'hôpital vers la ville et de la prévention jusqu'aux traitements. Or, le lien actuel entre l'hôpital et l'officine est fragile. Il faudrait le développer davantage, notamment en créant des outils facilitant le relai vers l'ambulatorio. Ce relai ne pourra être efficace qu'avec une bonne actualisation des connaissances des pharmaciens officinaux, et en ayant les bons réflexes au comptoir. Ces connaissances sont primordiales lors de la délivrance de ces spécialités, qui méritent une attention toute particulière, à l'image des patients, qui méritent un meilleur accompagnement entre l'hôpital et la ville.

Enfin, ce travail ne constitue qu'une ébauche d'outils, et devra être réactualisé en fonction des spécialités qui sortent de la réserve hospitalière. En effet, des nouveaux anticorps monoclonaux (pembrolizumab et nivolumab), n'ayant pas encore leur AMM à ce jour, sont prometteurs et complèteront, sans doute, dans un avenir proche, l'arsenal thérapeutique actuel.

Enfin, ces outils d'ETP trouveront pleinement leur intérêt lorsqu'ils seront appliqués concrètement, or aujourd'hui, l'éducation thérapeutique reste trop peu développée et mérite de prendre son essor.

CONCLUSION

Le mélanome est un problème de santé publique croissant surtout en raison du nombre de cas qui augmente chaque année. Cette multiplication des cancers cutanés étant un problème multifactoriel, sa prise en charge nécessite un accompagnement pluridisciplinaire et ce dernier doit se réaliser tout au long de l'accompagnement thérapeutique : de la prévention primaire jusqu'aux chimiothérapies délivrées à l'officine. Or, suite à la sortie de la réserve hospitalière de nombreux anticancéreux, il est primordial de mettre à jour les connaissances des pharmaciens officinaux et de leurs équipes par rapport à ces spécialités peu manipulées. A ce jour, le Zelboraf® et le Tabinlar® sont d'ores-et-déjà disponibles, et, il fait nul doute que d'autres anticancéreux per os se rajouteront sur la liste dans le futur. La réalisation de fiches conseils 'pharmaciens' constitue des outils d'aide à la dispensation, afin de trouver rapidement des informations clés et d'accompagner au mieux ces patients, sous traitements complexes, de l'hôpital à l'officine. De plus, il est fort intéressant de proposer aux patients, atteints de mélanome, d'entrer dans un processus d'éducation thérapeutique, comme le propose le dernier plan Cancer. Processus dans lequel le pharmacien joue un rôle important, de par la compréhension des traitements, l'importance de l'observance et la prévention des effets secondaires. Ainsi, grâce à ces outils d'éducation thérapeutique, comme les fiches 'patients' synthétiques, ces derniers se sentiront moins dépourvus et connaîtront mieux leurs traitements, pour les rendre davantage acteurs de leur prise en charge. L'ETP, dans la prise en charge des mélanomes, permet de réaliser un suivi personnalisé et adapté, rendant le patient acteur de sa prise en charge. Ces réactualisations des connaissances des pharmaciens officinaux, ainsi que la mise en place de programme d'ETP, sont accompagnées par des recueils lisibles par tous, consultables rapidement, afin d'apporter des réponses rapides, claires et précises, notamment au comptoir. Ce travail permettra d'enrichir le lien hôpital-officine, d'améliorer la prévention et de mieux accompagner les patients atteints de mélanomes de l'hôpital à la ville, car la peau n'est pas un organe comme un autre, mais est un lien intime entre la personne, sa personnalité, ses origines et demeure plus que jamais un vecteur entre un individu et la société.

ANNEXE

1. Extrait du PMSI

Date de naiss	Age	Numéro d'identification	Date d'entrée	Date de sortie	Libellé UM	DP Code de diagnostic	DP Libellé de diagnostic	DR Libellé de diagnostic
07/09/25	90	225745162	14/06/2012	14/06/2012	HJ DERMAT	C43.4	Mélanome malin du cuir chevelu et du cou	
02/05/37	78	224576160	26/04/2010	26/04/2010	HJ DERMAT	C43.6	Mélanome malin du membre supérieur, y compris l'épaule	
27/10/68	46	224257344	07/09/2009	07/09/2009	HJ DERMAT	C43.7	Mélanome malin du membre inférieur, y compris la hanche	
19/08/74	41	226781533	24/03/2014	24/03/2014	HJ MEDECI	Z08.0	Examen de	Mélanome malin du tronc
11/05/45	70	224361711	30/11/2009	30/11/2009	HC DERMAT	Z51.1	Séance de c	Mélanome malin du membre inférieur, y compris la hanche
26/06/62	53	226360950	09/07/2013	09/07/2013	HJ MEDECI	Z08.0	Examen de	Mélanome malin du membre inférieur, y compris la hanche
04/06/62	53	224042275	09/04/2009	09/04/2009	HJ DERMAT	Z08.0	Examen de	Mélanome malin du membre supérieur, y compris l'épaule
26/04/22	93	224945355	04/01/2011	04/01/2011	HJ DERMAT	C43.3	Mélanome malin de la face, parties autres et non précisées	
22/05/34	81	223976201	23/02/2009	23/02/2009	HJ DERMAT	Z08.0	Examen de	Mélanome malin du membre inférieur, y compris la hanche
24/12/32	82	223946502	09/02/2009	09/02/2009	HJ DERMAT	Z08.0	Examen de	Mélanome malin du tronc
14/12/25	89	224940774	06/01/2011	06/01/2011	HJ DERMAT	Z08.2	Examen de	Mélanome malin du membre inférieur, y compris la hanche
21/10/27	87	226898423	27/05/2014	27/05/2014	HJ DERMAT	Z08.7	Examen de	Mélanome malin du membre inférieur, y compris la hanche
05/12/67	47	223948448	09/02/2009	09/02/2009	HJ DERMAT	C43.9	Mélanome (malin) de la peau, sans précision	
21/05/40	75	226468499	19/09/2013	19/09/2013	HJ DERMAT	C43.7	Mélanome malin du membre inférieur, y compris la hanche	
27/07/70	45	225034830	07/03/2011	07/03/2011	HJ DERMAT	C43.5	Mélanome malin du tronc	
18/07/80	35	225546210	07/02/2012	07/02/2012	HJ DERMAT	Z51.1	Séance de c	Mélanome malin du tronc
01/09/57	58	225554217	14/02/2012	14/02/2012	HJ DERMAT	Z51.1	Séance de c	Mélanome malin du tronc
12/12/48	66	225610912	24/03/2012	29/03/2012	HC DERMAT	Z51.5	Soins palliat	Mélanome malin du tronc
04/06/76	39	224922877	13/12/2010	13/12/2010	HJ DERMAT	C43.4	Mélanome malin du cuir chevelu et du cou	
23/07/68	47	224859335	15/11/2010	15/11/2010	HJ DERMAT	C43.6	Mélanome malin du membre supérieur, y compris l'épaule	
11/06/47	68	224075366	28/04/2009	28/04/2009	HJ DERMAT	C43.7	Mélanome malin du membre inférieur, y compris la hanche	
03/02/43	72	226662630	06/02/2014	06/02/2014	HJ DERMAT	Z08.0	Examen de	Mélanome malin du membre supérieur, y compris l'épaule
26/04/39	76	226084809	28/01/2013	28/01/2013	HJ MEDECI	Z08.0	Examen de	Mélanome malin du membre supérieur, y compris l'épaule
29/08/41	74	227321799	31/12/2014	31/12/2014	HJ DERMAT	Z08.0	Examen de	Mélanome malin du membre supérieur, y compris l'épaule
28/12/26	88	225111460	21/04/2011	21/04/2011	HJ DERMAT	C43.7	Mélanome malin du membre inférieur, y compris la hanche	
24/02/26	89	224133684	08/06/2009	08/06/2009	HJ DERMAT	Z08.2	Examen de	Mélanome malin du membre inférieur, y compris la hanche
22/07/50	65	226295417	07/06/2013	07/06/2013	HJ DERMAT	C43.5	Mélanome malin du tronc	
22/02/24	91	223946507	12/02/2009	12/02/2009	HJ DERMAT	C43.5	Mélanome malin du tronc	
09/12/37	77	227145840	16/09/2014	16/09/2014	HJ DERMAT	C43.5	Mélanome malin du tronc	
27/02/58	57	224669255	28/06/2010	28/06/2010	HJ DERMAT	C43.6	Mélanome malin du membre supérieur, y compris l'épaule	
23/03/31	84	224971696	17/01/2011	17/01/2011	HJ DERMAT	C43.7	Mélanome malin du membre inférieur, y compris la hanche	
12/02/33	82	225216590	04/07/2011	04/07/2011	HJ DERMAT	C43.6	Mélanome malin du membre supérieur, y compris l'épaule	
24/11/40	74	225760177	26/06/2012	26/06/2012	HJ DERMAT	C43.5	Mélanome malin du tronc	
03/01/28	87	226580603	28/11/2013	28/11/2013	HJ DERMAT	Z08.0	Examen de	Mélanome malin du tronc
03/05/61	54	224433768	14/01/2010	14/01/2010	HJ DERMAT	C43.3	Mélanome malin de la face, parties autres et non précisées	
12/08/83	32	224171649	30/06/2009	30/06/2009	HJ DERMAT	C43.5	Mélanome malin du tronc	

2. Protocoles Déticène®

Edition le 17/03/15 à 09:10:25 Page : 1/2

Fiches des protocoles

Protocole : DETICENE		DTIC		Nature : Classique		Numéro	
Localisation : peau , sarcomes des tissus mous		Durée cycle (jours)		28		Durée traitement (jours) :	
Catégorie : CHR		Nb cycle (par défaut) :		3		Nb Max de Cycle :	
Com. sélection :		Com. Alerte :		Validation :		Oui le : 01/04/2004	
Code établissement 1 : C44 /001 /CS		Code établissement 2 :		Radio :		Validation :	

- Jour de validation médicale										
D.C.I. et Produit		Dose / J	Nb J	Voie	Durée	Chrono	D. max / pr	Vol. prot.	Solvant	Commentaire
ZOPHREN 8 mg		8 mg	1	PERF	0h15	H0 - 0h30		0.00 ml		Répéter l'administration d'une ampoule de 8 mg de ZOPHREN si besoin/8 h
Dacarbazine		250 mg/m ²	1	PERF	0h30	H0		0.00 ml		A perfuser à l'abri de la lumière (flacon de perfusion et patient). Rincer avec 100 ml de G5%.

- Jour 2										
D.C.I. et Produit		Dose / J	Nb J	Voie	Durée	Chrono	D. max / pr	Vol. prot.	Solvant	Commentaire
ZOPHREN 8 mg		8 mg	1	PERF	0h15	H0 - 0h30		0.00 ml		Répéter l'administration d'une ampoule de 8 mg de ZOPHREN si besoin/8 h
Dacarbazine		250 mg/m ²	1	PERF	0h30	H0		0.00 ml		A perfuser à l'abri de la lumière (flacon de perfusion et patient). Rincer avec 100 ml de G5%.

- Jour 3										
D.C.I. et Produit		Dose / J	Nb J	Voie	Durée	Chrono	D. max / pr	Vol. prot.	Solvant	Commentaire
ZOPHREN 8 mg		8 mg	1	PERF	0h15	H0 - 0h30		0.00 ml		Répéter l'administration d'une ampoule de 8 mg de ZOPHREN si besoin/8 h
Dacarbazine		250 mg/m ²	1	PERF	0h30	H0		0.00 ml		A perfuser à l'abri de la lumière (flacon de perfusion et patient). Rincer avec 100 ml de G5%.

- Jour 4										
D.C.I. et Produit		Dose / J	Nb J	Voie	Durée	Chrono	D. max / pr	Vol. prot.	Solvant	Commentaire
ZOPHREN 8 mg		8 mg	1	PERF	0h15	H0 - 0h30		0.00 ml		Répéter l'administration d'une ampoule de 8 mg de ZOPHREN si besoin/8 h
Dacarbazine		250 mg/m ²	1	PERF	0h30	H0		0.00 ml		A perfuser à l'abri de la lumière (flacon de perfusion et patient). Rincer avec 100 ml de G5%.

- Jour 5										
D.C.I. et Produit		Dose / J	Nb J	Voie	Durée	Chrono	D. max / pr	Vol. prot.	Solvant	Commentaire
ZOPHREN 8 mg		8 mg	1	PERF	0h15	H0 - 0h30		0.00 ml		Répéter l'administration d'une ampoule de 8 mg de ZOPHREN si besoin/8 h

CHR METZ - THIONVILLE

CHIMIO - Computer Engineering

Edition le 17/03/15 à 09:04:39

Fiches des protocoles

Page : 1/1

Protocole : DETICENE 1000 mg/m²

Localisation : peau

Catégorie : CHR

Com. sélection :

DTIC

Nature : Particulier

Numéro 1 012

Durée cycle (jours) 28

Durée traitement (jours) 1

Nb cycle (par défaut) : 3

Nb Max de Cycle : 0

Com. Alerte :

Validation : Oui le : 17/07/2008

Code établissement 1 : C44 /001 /CS

Code établissement 2 :

Radio. :

- Jour de validation médicale										
Jour 1	D.C.I. et Produit	Dose / J	Nb J	Voie	Durée	Chrono	D. max / pr	Vol. prot.	Solvant	Commentaire
	ZOPHREN 8 mg	8 mg	1	PERF	0h15	H0 - 0h30		0.00 ml		Répéter l'administration d'une ampoule de 8 mg de ZOPHREN si besoin 8 h
	Dacarbazine	1000 mg/m ²	1	PERF	1h00	H0		0.00 ml		A perfuser à l'abri de la lumière (flacon de perfusion et patient)

Groupe Protocole : (SANS)

Protocole validé par :
- NOIREZ le 17/07/2008
Pas de Protocole Annexe associé
Jour de validation médicale : J1

Diagnosics associés :
mélanome malin

Références bibliographiques :
Service de Dermatologie Dr TRUCHETET Hôpital Beauregard Thionville.

Commentaires :
Passer la perfusion à l'abri de la lumière (protection du produit par tubulure opaque et papier d'aluminium).
Mettre le patient dans l'obscurité pendant la durée de la perfusion.
Validation le 30/04/2002 ;

Surveillance :

Documents associés :

CHIMIO - Computer Engineering

CHR METZ - THIONVILLE

3. Protocoles Muphoran®

Edition le 17/03/15 à 09:11:31

Fiches des protocoles

Page : 1/2

Protocole : MUPHORAN CURE 1		FTMU CURE 1		Nature : Classique		Numéro	
Localisation : peau , tumeurs du système nerveux		Durée cycle (jours)		21		Durée traitement (jours) : 15	
Catégorie : CHR		Nb cycle (par défaut) :		1		Nb Max de Cycle : 0	
Com. sélection : Passer après 4-5 semaines de repos au protocole MUPHORAN CURES Com. Alerte : >1.							
Code établissement 1 : C44 /003A/CS		Code établissement 2 :		Validation : Oui le : 02/08/2002			
		Radio. :					

- Jour de validation médicale										
D C.I. et Produit		Dose / J	Nb J	Voie	Durée	Chrono	D max / pr	Vol. prot.	Solvant	Commentaire
Fotemustine		100 mg/m²	1	PERF	0h30	H0		0.00 ml	GLUCOSE Flacon verre 250 ml	Ne pas utiliser de Chlorure de Sodium 0.9 % (instabilité) en parallèle
Fotemustine		100 mg/m²	1	PERF	0h30	H0		0.00 ml	GLUCOSE Flacon verre 250 ml	Ne pas utiliser de Chlorure de Sodium 0.9 % (instabilité) en parallèle
Fotemustine		100 mg/m²	1	PERF	0h30	H0		0.00 ml	GLUCOSE Flacon verre 250 ml	Ne pas utiliser de Chlorure de Sodium 0.9 % (instabilité) en parallèle

Groupe Protocole : MUPHORAN

Protocole validé par :
Pas de Protocole Annexe associé
Jour de validation médicale : J1

Diagnostiques associés :
mélanome malin

Références bibliographiques :
Aamdal S, Avril MF et al. A phase III randomized trial of fotemustine (F) versus dacarbazine (DTIC) in patients with disseminated malignant melanoma with or without brain metastases. ASCO 2002, 1361, puis JCO 2004, 22, 6, 1118-1125.

Commentaires :
Perfuser le flacon de perfusion à l'abri de la lumière (papier d'aluminium)
Protéger le patient de la lumière.
RO=15.5% (contre 7.2% pour DTICseul)

CHIMIO - Computer Engineering

CHR METZ - THIONVILLE

Edition le 17/03/15 à 09:11:38

Fiches des protocoles

Page : 1/1

Protocole : MUPHORAN CURES > 1		FTMU CURES > 1		Nature : Classique		Numéro	
Localisation : peau , tumeurs du système nerveux		Durée cycle (jours)		21		Durée traitement (jours) : 1	
Catégorie : CHR		Nb cycle (par défaut) :		3		Nb Max de Cycle : 0	
Com. sélection :		Com. Alerte :					
Code établissement 1 : C44 /003B/CS		Code établissement 2 :		Validation : Oui le : 19/03/2007			
		Radio :					

Jour 1										
D.C.I. et Produit		- Jour de validation médicale								
		Dose / J	Nb J	Voie	Durée	Chrono	D. max / pr	Vol. prot.	Solvant	Commentaire
Fotemustine		100 mg/m²	1	PERF	0h30	H0		0.00 ml	GLUCOSE Flacon verre 250 ml	Ne pas utiliser de Chlorure de Sodium 0.9 % (instabilité) en parallèle

Groupe Protocole : MUPHORAN

Protocole validé par :

- PLATINI Christian le 19/03/2007
- NOIREZ Veronique le 19/03/2007

Pas de Protocole Annexe associé

Journal de validation médicale : J1

Diagnostos associés :
mélanome malin

Références bibliographiques :
Aamdal S, Avrill MF et al. A phase III randomized trial of fotemustine (F) versus dacarbazine (DTIC) in patients with disseminated malignant melanoma with or without brain metastases.ASCO 2002, 1361, puis JCO 2004, 22, 6, 1118-1125.

Commentaires :
Perfuser le flacon de perfusion à l'abri de la lumière (papier d'aluminium)

Protéger le patient de la lumière.

RO=15.5% (contre 7.2% pour DTICseul)
Temps jusqu'à progression: 1.8 mois
Médiane de survie: 7.4 mois (contre 5.8 pour DTIC seul) (NS)

Surveillance :

Documents associés :

4. Protocoles Yervoy®

Édition le 17/03/15 à 09:11:01

Fiches des protocoles

Page : 1/1

Protocole : YERVOY Induction		IPILIMUMAB induction		Nature : Classique		Numéro : 1 350	
Localisation : peau		Durée cycle (jours)		21		Durée traitement (jours) : 1	
Catégorie : CHR		Nb cycle (par défaut) :		4		Nb Max de Cycle : 4	
Com. sélection :		Com. Alerte :					
Code établissement 1 :		Code établissement 2 :		Validation : Oui le : 29/03/2011			
				Radio :			

Jour 1		- Jour de validation médicale							
D.C.I. et Produit	Dose / J	Nb J	Voie	Durée	Chrono	D max / pr	Vol. prot.	Solvant	Commentaire
Ipilimumab	3 mg/kg	1	PERF	1h30	H0		100.00 ml		Filtration de la solution au moment de l'administration par filtre 0,22 µ. Vérifier débit de perfusion +++ tout au long de l'administration. Rincer avec 100 ml de Glucose 5%

Groupe Protocole : (SANS)

Protocole validé par :
- PLATINI Christian le 29/03/2011
- CAMUT Alexandra le 29/04/2014
Pas de Protocole Annexe associé
Jour de validation médicale : J1

Diagnosics associés :
(Sans), mélanome malin

Références bibliographiques :
Note d'information thérapeutique ATU nominative (Afsaps, juillet 2010)
Commentaires :

Surveillance :

Documents associés :

Edition le 17/03/15 à 09:11:14

Fiches des protocoles Page : 1/1

Protocole :	YERVOY Réinduction	IPILIMUMAB induction	Nature : Classique	Numéro	1 444
Localisation :	peau	Durée cycle (jours)	21	Durée traitement (jours) :	1
Catégorie :	CHR	Nb cycle (par défaut) :	4	Nb Max de Cycle :	0
Com. sélection :	Réévoluation après réponse complète, partielle ou maladie stable durant > 3 mois	Com. Alerte :			
Code établissement 1 :		Code établissement 2 :		Validation :	Non
				Radio :	

Jour 1	D.C.I. et Produit	- Jour de validation médicale	Dose / J	Nb J	Voie	Durée	Chrono	D max / pr	Vol prot.	Solvant	Commentaire
Ipilimumab			3 mg/kg	1	PERF	1h30	H0		100.00 ml	GLUCOSE Freeflex 100 ml	Filtration de la solution au moment de l'administration par filtre 0.22 µ. Vérifier débit de perfusion +++ tout au long de l'administration. Rincer avec 100 ml de Glucose 5%

Groupe Protocole : (SANS)	
Pas de Protocole Annexe associé	
Jour de validation médicale : J1	
Diagnostocs associés : (Sans)	
Références bibliographiques : Note d'information thérapeutique ATU nominative (Afssaps, juillet 2010) Commentaires :	
Surveillance :	
Documents associés :	

BIBLIOGRAPHIE

1. DermIS - Lupus Vulgaris (information on the diagnosis) [Internet]. [cité 16 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.dermis.net/d>
2. Faits de Lupus [Internet]. [cité 16 sept 2014].
Disponible sur: [http://www.news-medical.net/health/Lupus-Facts-\(French\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Lupus-Facts-(French).aspx)
3. Psoriasis- Définition [Internet]. [cité 16 sept 2014]. Disponible sur: http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=psoriasis_pm
4. Vitiligo - Causes et symptômes [Internet]. [cité 25 sept 2014]. Disponible sur: <http://sante-medecine.commentcamarche.net/faq/4997-vitiligo-causes-et-symptomes>
5. Saliou C, Rimbach G, Moini H, McLaughlin L, Hosseini S, Lee J, et al. Solar ultraviolet-induced erythema in human skin and nuclear factor-kappa-B-dependent gene expression in keratinocytes are modulated by a French maritime pine bark extract. *Free Radic Biol Med*. 15 janv 2001;30(2):154-60.
6. Kotecha SJ, Dunstan FD, Kotecha S. Long term respiratory outcomes of late preterm-born infants. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* [Internet]. 23 janv 2012 [cité 1 févr 2012]; Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22277112>
7. IV. Les Effets nocifs du soleil et les dégâts sur notre peau. - l'influence des uv sur la peau [Internet]. [cité 1 juill 2014]. Disponible sur: <http://tpeuv.e-monsite.com/pages/iv-les-effets-nocifs-du-soleil-et-les-degats-sur-notre-peau.html>

8. OMS | Les effets connus des UV sur la santé [Internet]. [cité 16 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.who.int/uv/faq/uvhealthfac/fr/>
9. Yaar M, Gilchrest BA. Photoageing: mechanism, prevention and therapy. *Br J Dermatol.* nov 2007;157(5):874-87.
10. Nichols JA, Katiyar SK. Skin photoprotection by natural polyphenols: anti-inflammatory, antioxidant and DNA repair mechanisms. *Arch Dermatol Res.* mars 2010;302(2):71-83.
11. Zouboulis CC, Makrantonaki E. Clinical aspects and molecular diagnostics of skin aging. *Clin Dermatol.* févr 2011;29(1):3-14.
12. Vyskocil A, Tusl M. [Histamine changes in the rat lungs in relation to the concentration of nitrogen oxides]. *Sb Ved Pr Lek Fak Karlovy Univerzity Hradci Kralove Suppl.* 1977;20(2-3):325-30.
13. Khan N, Afaq F, Mukhtar H. Lifestyle as risk factor for cancer: Evidence from human studies. *Cancer Lett.* 28 juill 2010;293(2):133-43.
14. Premium Beauty News - 2010, une année charnière [Internet]. [cité 1 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.premiumbeautynews.com/fr/2010-une-annee-charniere,2344>
15. Tanorexie : dangereuse dépendance | Daniel Leblanc | Actualités régionales [Internet]. [cité 12 mai 2014]. Disponible sur: <http://www.lapresse.ca/le-droit/actualites/actualites-regionales/201304/13/01-4640622-tanorexie-dangereuse-dependance.php>
16. Le comportement des Français au soleil | Santé | www.soleil.info [Internet]. [cité 25 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.soleil.info/sante/dossiers/le-comportement-des-francais-au-soleil.html>

17. Baromètre cancer 2010 [Internet]. [cité 24 janv 2015]. Disponible sur: <http://www.inpes.sante.fr/Barometres/BaroCancer2010/index.asp>
18. Meunier L. Photoprotection (interne et externe). EMC - Dermatologie. janv 2008;3(1):1-14.
19. Afssaps. Protection solaire recommandations concernant les conditions d'étiquetage des produits de protection solaire. 2006.
20. QUELQUES COMPOSES AROMATIQUES [Internet]. [cité 22 oct 2014]. Disponible sur: <http://webpeda.ac-montpellier.fr/wspc/ABCDORGA/Famille/Produit/AROMATIQUES.html>
21. Filtres chimiques et minéraux - UV, PEAU ET CREME SOLAIRE [Internet]. [cité 29 sept 2014]. Disponible sur: <http://tpecremesolaireuv.e-monsite.com/pages/la-creme-solaire/filtres-chimiques-et-mineraux.html>
22. Günter VERHEUGEN. RECOMMANDATION DE LA COMMISSION du 22 septembre 2006 relative aux produits de protection solaire et aux allégations des fabricants quant à leur efficacité. Bruxelles,: COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES; 2006 sept. Report No.: C(2006) 4089].
23. Toxiques, les produits solaires ? [Internet]. [cité 22 oct 2014]. Disponible sur: http://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/ArticleComplementaire.aspx?doc=protection_solaire_toxicite_do
24. Beani J-C. Produits de protection solaire : efficacité et risques. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. avr 2012;139(4):261-72.
25. J. P. Lacour and J. C. Beani,. Photoprotection naturelle, photoprotection externe (topique et vestimentaire).
26. G. Beylot. Les protections solaires. juin 2010;(no. 497,):55-8.

27. Tanning > Tanning Products [Internet]. [cité 24 janv 2015]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/Radiation-EmittingProducts/RadiationEmittingProductsandProcedures/Tanning/ucm116434.htm>
28. Méliissopoulos A, Levacher C, Robert L, Ballotti R. La peau structure et physiologie. Paris: Lavoisier; 2012.
29. Haute Autorité de Santé - Stratégie de diagnostic précoce du mélanome [Internet]. [cité 31 juill 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_452354/fr/strategie-de-diagnostic-precoce-du-melanome
30. 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.
31. AIM at Melanoma - Les Stades du Mélanome [Internet]. [cité 2 août 2014]. Disponible sur: <http://www.aimatmelanoma.org/fr/aim-for-answers/stades-du-melanome.html>
32. Mutations du gène BRAF dans les mélanomes - Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 2 août 2014]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/soins/les-traitements/lacces-aux-therapies-ciblees/un-programme-pour-faciliter-lacces-aux-therapies-ciblees/mutations-du-gene-braf-dans-les-melanomes>
33. Classification TNM - Société canadienne du cancer [Internet]. [cité 2 août 2014]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/staging-and-grading/staging/tnm-staging/?region=on>
34. La radiothérapie - Radiothérapie - Mélanomes de la peau - Les cancers - Info patient - Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 17 août 2014]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/melanomes-de-la-peau/la-radiotherapie>

35. Accueil - Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 17 août 2014]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/>
36. VIRAFERONPEG - EurekaSante.fr par VIDAL [Internet]. [cité 25 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.eurekasante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp2527-VIRAFERONPEG.html>
37. L'immunothérapie - Immunothérapie - Mélanomes de la peau - Les cancers - Info patient - Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 5 août 2014]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/melanomes-de-la-peau/limmunotherapie>
38. La chimiothérapie - Chimiothérapie - Mélanomes de la peau - Les cancers - Info patient - Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 5 août 2014]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/melanomes-de-la-peau/la-chimiotherapie>
- 27/05/13 13:33
39. Le Traitement Pharmacologie du Mélanome Cutané [Internet]. [cité 15 mars 2015]. Disponible sur: <http://www.pharmactuel.com/sommaires%5C201302pt.pdf>
40. Référentiel Mélanomes [Internet]. [cité 15 mars 2015]. Disponible sur: <http://www.canceraquitaine.org/sites/default/files/documents/INFOS-PRO/referentiels/peau-tissus-de-soutien/Ref-Melanomes-1111.pdf>
41. guide_comprendre_la_chimiotherapie.pdf [Internet]. [cité 14 mars 2015]. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/dmdocuments/guide_comprendre_la_chimiotherapie.pdf
42. MUPHORAN_bon_usage_CHU_06_05.pdf [Internet]. [cité 14 mars 2015]. Disponible sur: http://www.reseau-chu.org/fileadmin/reseau-chu/docs/bon_usage/MUPHORAN_bon_usage_CHU_06_05.pdf

43. Pathologies médicales, Armand Molinier, Wolters Kluwer France, juil. 2008, page 389
44. Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater, De Boeck Supérieur, 21 mars 2008, page 173
45. Revue Médicale Suisse, 2011; édition n°7: page 121-124
46. Lymphoedema, Karen Jenns, Robert G. Twycross, Jacquelyne Todd, Radcliffe Publishing, 1 janv. 2000 , page 29
47. Color Atlas of Melanocytic Lesions of the Skin, H. Peter Soyer, Robert H. Joh
48. The Surgical Review: An Integrated Basic and Clinical Science Study Guide, Pavan Atluri, Lippincott Williams & Wilkins, 2005 – page 87
49. Dermatopathologie, Werner Kempf, Springer Science & Business Media, 16 mars 2010
50. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, Sicart D.)
51. Revue Porphyre, édition Newsmed, juillet - août 2014, numéro 504
52. <http://www.blick.ch/news/ausland/suechtig-nach-der-kuenstlichen-sonne-solarium-mutter-hat-tanorexie-id1874589.html>)consulté le 24 janvier 2015
53. Introduction à l'analyse génétique, De Boeck Supérieur, 2006
54. Atlas de poche d'Histologie, Wolfgang Kühnel, 3e édition, Edition Flammarion, page 441
55. Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie, Marie-Claude Martini, Lavoisier, 1 janv. 2011 – page 139

56. Braun-Falco M, Ruzicka T., Skin manifestations in autoinflammatory syndromes, Journal der Deutschen Dermatologis Gesellschaft, JDDG 2011 ; 9 : 232-46
57. atlas de dermatologie clinique, Anthony Du Vivier, Phillip H Mackee De Boeck Supérieur, 1996 De Boeck Supérieur, 19
58. Les Lasers en dermatologie, par H. Cartier,S. Dahan,G. Toubel, 1 janv. 2011
59. Le Moniteur des pharmacies | N° 3057 | Cahier 2 | 29 novembre 2014
60. <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=27201>, consulté le 15 février 2015
61. <http://www.pharmacopeia.cn/v29240/images/v29240/g-617.gif>, consulté le 15 février 2015
62. Introduction à l'analyse génétique, De Boeck Supérieur, 2006 - page 457
63. La peau, MÉLISSOPOULOS Alexandre, LEVACHER Christine, Lavoisier, 1 août 2012 - page 223
64. Le Moniteur des pharmacies, N° 3057, Cahier 2 ; 29 novembre 2014, page 2
65. (Cosmétologie masculine, MARTINI Marie-Claude, Lavoisier, 21 avr. 2009 – page 119)

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 17 - 04 - 2015

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présenté par : KASSAB Thomas <u>Sujet</u> : STRATEGIES THERAPEUTIQUES ACTUELLES DANS LA PRISE EN CHARGE DES MELANOMES ET EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT, DE L'HOPITAL A L'OFFICINE <u>Jury</u> : Président : Pr. MERLIN J.-L., Professeur Directeur : Dr. LANHER, Pharmacien Juges : Dr. NOIREZ, Pharmacien Dr. SOCHA, Pharmacien Dr. TRUCHETET, Dermatologue	Vu, Nancy, le 16.3.15 Le Président du Jury Directeur de Thèse M. J. LANHER M. Dr. Lanher <i>[Signature]</i>
Vu et approuvé, Nancy, le 24.03.2015 Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine. 	Vu, Nancy, le - 3 AVR. 2015 Le Président de l'Université de Lorraine, Pour le Président et par délégation Le Vice-Président  Martial DELIGNON Pierre MUTZENHARDT N° d'enregistrement : 6860

N° d'identification :

TITRE

**STRATEGIES THERAPEUTIQUES ACTUELLES DANS LA PRISE EN CHARGE
DES MELANOMES ET EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT,
DE L'HOPITAL A L'OFFICINE**

Thèse soutenue le 17 - 04 - 2015

Par KASSAB Thomas

RESUME :

La peau est le plus gros organe du corps humain et est originale de par sa structure complexe et sa variabilité suivant les individus et les zones du corps. Son analyse est primordiale pour divers domaines tels la dermatologie, la chirurgie ou encore la cosmétique. Mais encore, la peau constitue un vecteur de sociabilité, dans nos sociétés où l'image est prépondérante. Celles-ci accentuent les conduites à risques comme l'exposition abusive aux UV, corrélée aux maladies dermatologiques en pleine expansion, à l'image des mélanomes. En effet, de par l'augmentation du nombre de cas chaque année, ils représentent aujourd'hui un problème préoccupant de santé publique. Conjointement, de plus de en plus de spécialités anticancéreuses sortent de la réserve hospitalière : à ce jour, les spécialités Zelboraf® et Tatinlar® sont d'ors-et-déjà disponibles et, par la sorte, on observe une transition de la prise en charge du mélanome vers un mode ambulatoire, alors qu'il était autrefois exclusivement traité en milieu hospitalier. Ces transitions de stratégie d'accompagnement nécessitent l'implication des pharmaciens officinaux, qui doivent désormais délivrer des médicaments jusqu'alors peu manipulés. De plus, au vu du dernier plan cancer 2014-2019, les patients atteints de mélanome peuvent avoir recours à une prise en charge personnalisée en entrant dans un parcours d'éducation thérapeutique (ETP). Dans ces derniers, le pharmacien tient un rôle primordial et se doit d'avoir des outils adaptés, d'où l'intérêt de ce travail, à la fois pour lui, mais aussi pour le patient, via les supports 'pharmacien' et les supports 'patients' créés. Ces derniers ont été réalisés à l'aide d'études *in situ* au sein du service de dermatologie de l'hôpital de Bel-Air à Thionville, via des questionnaires patients et des logiciels de suivi (PMSI et Chimio®). Grâce à ces données de terrain, ces outils de prise en charge constituent un précieux allier lors de la dispensation, afin de trouver rapidement des informations clés et lors de l'accompagnement de patients atteints de mélanome. Néanmoins, ce travail devra être réactualisé, car il fait nul doute que d'autres anticancéreux per os se rajouteront à la liste des spécialités de ville. De plus, ces outils d'ETP présentés ne sont, aujourd'hui, qu'à l'état de projet et devront se réaliser concrètement. Aujourd'hui, grâce à ce travail, les professionnels de santé, ainsi que les patients se sentiront moins dépourvus lors d'une prise en charge de mélanome, de l'hôpital à l'officine.

MOTS CLES : MÉLANOMES - CHIMIOTHÉRAPIE - EDUCATION THÉRAPEUTIQUE

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
LANHER PERRINE		Expérimentale ☐
		Bibliographique ☐
		Thème ☒

Thèmes	1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle
--------	--	---