

CANCERS CUTANES : Seules les préventions primaires et secondaires permettront de diminuer l'incidence et la mortalité des cancers cutanés

Dr Hervé VAN LANDUYT Dermatologue Besançon

En 2022, les cancers de la peau sont les cancers les plus fréquents. Le nombre de nouveaux cas de cancers de la peau a plus que triplé entre 1980 et 2020

Le carcinome basocellulaire est le premier cancer au monde sur les peaux blanches. 1 cancer sur 3 est un cancer cutané. Il est heureusement facilement opérable s'il est dépisté précocement.

Plus de 120 000 nouveaux cas de cancers de la peau sont diagnostiqués chaque année en France, dont environ 15 000 mélanomes, cancer de la peau le plus grave, responsable de plus de 1900 décès (Inca 2019). Parmi l'ensemble des cancers, le mélanome a la plus forte augmentation d'incidence. La morbidité et le coût social qui en découlent sont très importants.

En 1930, le risque de développer un mélanome était de 1/5000. Aujourd'hui il est de 1/100. Un homme né en 1950 présente 10 fois plus de risque de développer un mélanome qu'un homme né en 1910.

Le mélanome cutané est le cancer qui présente la plus forte progression du taux d'incidence chez l'homme parmi les tumeurs solides sur la période récente 2010-2018 (+3,4 % par an en moyenne), malgré un léger ralentissement observé en fin de période. L'actualisation des tendances montre une progression de l'incidence plus marquée chez l'homme que chez la femme, associée à une mortalité stable sur la période récente. Ces tendances sont probablement la conséquence d'une augmentation des expositions aux rayonnements UV naturels et artificiels qui se poursuit au fil des générations successives (Inca 2019).

Aujourd'hui, le mélanome est une des premières causes de mort par cancer pour les moins de 35 ans. C'est le cancer dont l'incidence progresse la plus vite (double tous les 10 ans). Le dépistage plus précoce permet de limiter la mortalité

Concernant les nævus (grains de beauté), ils apparaissent naturellement de 0 à plus de 50 ans. Ils sont génétiquement programmés. L'exposition solaire accélère ce processus et augmente la pigmentation. Il faut savoir que 8 fois sur 10, il n'y a pas de nævus avant un mélanome. Seule la prévention solaire dès la petite enfance permettra de stopper l'incidence de ce cancer. Ceci est encore plus évident pour les carcinomes cutanés (exposition chronique annuelle)

La Franche Comte figure parmi les régions françaises où l'incidence des cancers de la peau augmente régulièrement. Les professions extérieures (agriculteurs, maçons, couvreurs zingueurs) sont les plus touchés : travaux en altitude 1000 m sans protection vestimentaire depuis le plus jeune âge (bronzage passif). Les carcinomes baso et spinocellulaire sont encore plus fréquents. La prise en charge chirurgicale est parfois difficile et son coût budgétaire est très important.

Seul un changement radical de notre comportement solaire dès l'enfance et un dépistage précoce permettront de stopper ce fléau. Les jeunes représentent la population la plus à risque : il faut rapidement assurer leur protection solaire de façon efficace et stricte (prévention primaire)

Bien insister sur le bronzage passif : sports, jardinages, travail de la terre.. tous les jours, toute l'année.

Un meilleur dépistage et un traitement précoce permettront de diminuer la morbidité et la mortalité (prévention secondaire). Il faut favoriser l'auto dépistage et le dépistage précoce par toutes les professions médicales et paramédicales.

Le paradoxe en 2022, les seuls antirides efficaces, un vêtement foncé, un chapeau adapté et un indice de protection 50 + tous les jours du matin au soir et toute l'année.

→ **Conduite à tenir pour votre pratique**

Qui dépister : Tous nos patients ++ professions extérieures

Quoi dépister Rester simple : Taches (mélanome),
Bouton (Carcinome Basocellulaire)
Croute (Carcinome Epidermoïde)

Concernant les naevus (grains de beauté), ils apparaissent naturellement de 0 à plus de 50 ans. Ils sont génétiquement programmés. L'exposition solaire accélère ce processus et augmente la pigmentation. Il faut savoir que 8 fois sur 10, il n'y a pas de naevus avant un mélanome. Seule la prévention solaire dès la petite enfance permettra de stopper l'incidence de ce cancer. Ceci est encore plus évident pour les carcinomes cutanés (exposition chronique annuelle)

Comment dépister : PREVOIR une consultation spécifique

Refuser la consultation de couloir et proposer un examen de la tête au pied en sous-vêtements. Idéalement patient(e) debout avec une lampe loupe éclairante

Message de prévention obligatoire

Même s'il paraît abusif, le seul message logique de prévention en 2020

"CHEMISE , CHAPEAU + crème en complément tous les jours "

Pour en savoir plus, pour vous, vos patients et vos proches, notre site : ASFODER -> Auto examen, Auto surveillance, Vitamine D, Fausses croyances, Cosmétologie

Notre site : <http://www.asfoder.net>

Auto dépistage : <http://www.asfoder.net/pour-sauver-ta-peau-surveille-ta-peau-chercher-son-cancer-tout-seul-ou-en-couple-poste-dr-herve-van-landuyt-asfoder-2014/>

L'ESSENTIEL SUR LES CARCINOMES

On distingue deux formes de carcinomes : basocellulaires ou épidermoïdes.

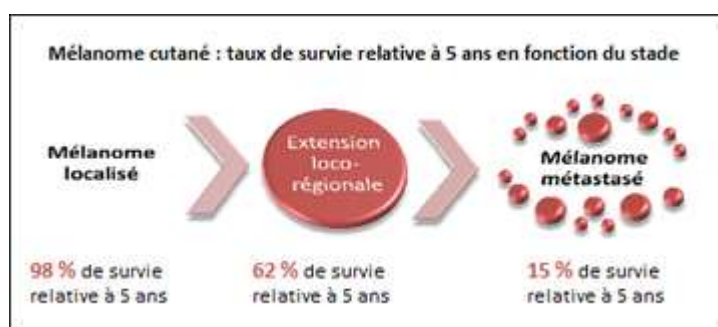
- **Les carcinomes basocellulaires** sont les plus fréquents (70 % des cancers cutanés) et les moins graves : leur développement, qui se fait à partir de la couche basale de l'épiderme, reste local. Ces cancers ne métastasent pas et leur ablation complète assure la guérison du patient. Leur traitement doit néanmoins être précoce car ces tumeurs peuvent s'étendre en surface, ce qui peut rendre l'exérèse difficile et entraîner des séquelles esthétiques ou fonctionnelles.
- **Les carcinomes épidermoïdes** sont plus rares (20 %) mais plus agressifs. Ils se développent à partir des couches supérieures de l'épiderme et ont la capacité d'envahir les ganglions lymphatiques et de métastaser. Il est donc essentiel de détecter ces carcinomes le plus tôt possible.

L'ESSENTIEL SUR LES MÉLANOMES

Les mélanomes cutanés représentent 10 % des cancers de la peau. Ils peuvent apparaître sur une peau saine (70 à 80 % des cas) ou résulter de la transformation maligne d'un nævus. On estime qu'environ 10 % de ces tumeurs correspondraient à des formes familiales.

Avec 15 500 nouveaux cas de mélanomes cutanés estimés en 2018 en France métropolitaine (7 900 hommes et 7 600 femmes) et 1 800 décès (1 040 hommes et 840 femmes), ce cancer représente environ 4 % de l'ensemble des cancers incidents et 1,2 % des décès par cancer, tous sexes confondus. C'est l'un des cancers dont l'incidence comme la mortalité ont significativement augmenté depuis 40 ans.

Le mélanome cutané est de bon pronostic s'il est détecté assez tôt (indice de Breslow < 2 mm et pas de métastases), d'où l'importance du diagnostic précoce. Le traitement repose alors sur une exérèse chirurgicale. En revanche, un diagnostic tardif réduit considérablement les chances de guérison car ce cancer est à **fort potentiel métastatique** : il peut s'étendre rapidement aux relais ganglionnaires et à d'autres organes. Des traitements complémentaires (curage ganglionnaire, immunothérapie, radiothérapie, chimiothérapie, exérèse de métastases) peuvent alors être indiqués.



La survie dépend ainsi du stade au moment du diagnostic : selon le programme américain SEER, la survie relative à 5 ans est de 98 % au stade localisé, 62 % avec une extension locorégionale et 15 % au stade métastatique.

→ Les différents types de cancers cutanés

Carcinome basocellulaire (CBC) : bouton, perle ..

C'est un cancer cutané qui se développe aux dépens des kératinocytes de la partie profonde de l'épiderme. Ils surviennent de novo c'est-à-dire sans lésion préexistante.

Il existe plusieurs formes cliniques

- CBC nodulaire
- CBC superficiel
- CBC sclérodermiiforme

Ces 3 formes cliniques peuvent s'ulcérer, se pigmenter (CBC tatoué) et coexister.

Le CBC n'entraîne pas de métastases mais il doit être traité avec rigueur car il peut localement être responsable de dommages importants. Son évolution est lente et sa prise en charge peut se faire sans précipitation.

Le traitement chirurgical est toujours privilégié. Lorsque le carcinome basocellulaire est mal limité ou situé sur certaines zones difficiles à reconstruire, un examen extemporané (c'est-à-dire une analyse au microscope du fragment retiré pendant l'intervention) ou une chirurgie en deux temps (exérèse puis reconstruction) sont souhaitables afin de s'assurer que l'exérèse a été complète avant de refermer.

Pour les carcinomes basocellulaires superficiels, des traitements locaux sont également possibles. Il s'agit de la photothérapie dynamique, de l'application d'une crème: l'Imiquimod ou Aldara® ou encore de la cryothérapie (destruction par le froid).

On peut également proposer la Photothérapie dynamique PDT , qui consiste à appliquer un produit [photo](#) sensibilisant (acide 5 aminolévulinique (5-ALA) et plus récemment sa forme méthylée qui est le **méthyl-aminolévulinate (METVIXIA®, Galderma, France).**) sur les lésions à détruire puis à les exposer à la lumière sous une lampe spéciale (Ex Lampe Akilite®), ce qui va entraîner une réaction photochimique qui détruit les cellules cancéreuses. On applique la crème Metvixia® sur la lésion à traiter, celle-ci ensuite recouverte d'un pansement occlusif pour trois heures. On enlève ensuite la crème puis on éclaire la lésion avec une lumière rouge (LED d'une longueur d'onde de 635 nm) pendant 8 minutes.

Le patient ressent une petite brûlure pendant le traitement. Dans les suites de la séance se forme une croûte sur la lésion traitée, une deuxième séance de photothérapie dynamique est parfois nécessaire. La lésion traitée disparaît ensuite dans la plupart des cas sans laisser de cicatrice.

Lorsque la chirurgie n'est pas possible, une radiothérapie peut être proposée (mais la surveillance secondaire est plus difficile)

Nouveau pour les formes inopérables : **Chimiothérapie par Vismodégib (Erivedge®) Lab. ROCHE 1gelule 150 mg / jour** Le **Vismodegib (Erivedge®)** a été récemment commercialisé en France pour le traitement du carcinome basocellulaire de stade avancé, il permet la régression de lésions défigurantes ou de métastases des carcinomes basocellulaires. Le Vismodégib est le premier inhibiteur de la voie de signalisation hedgehog. Nouvelle molécule : chimiothérapie orale (sonidegib)

Effets secondaires : une **chute des cheveux**; une constipation; la diarrhée; de la fatigue, **une perte de l'appétit; une perte de poids; des vomissements, perte de la sensation gustative ou une modification de celle-ci**; des spasmes musculaires; de la nausée; des troubles du sommeil;

Carcinome épidermoïde : kératose, croute, tumeur verruqueuse

Il se développe aux dépens des kératinocytes de l'épiderme.

Il peut apparaître spontanément mais est souvent précédé d'une lésion cutanée ou muqueuse « précancéreuse » avec une évolution en plusieurs phases.

- Lésion pré-cancéreuse, **kératoses actiniques**
- Carcinome épidermoïde in situ (limité à la couche superficielle de la peau, l'épiderme) encore appelé Bowen.

Le carcinome épidermoïde peut se présenter sous différentes formes. Il peut aussi atteindre les muqueuses buccales ou génito-anales.

Bilan initial

Le bilan repose essentiellement sur l'examen clinique et recherche d'autres lésions suspectes sur la peau et/ou des signes d'atteinte à [distance](#).

Evolution et pronostic

Le carcinome épidermoïde a un bon pronostic mais sa prise en charge doit se faire avec rigueur car il peut récidiver localement ou se compliquer de métastases. On observe des métastases lorsque les cellules cancéreuses ont migré le long des trajets lymphatiques (vers les ganglions) ou par voie sanguine, vers d'autres organes.

Traitement

Pour les formes de mauvais pronostic et les récurrences, la prise en charge thérapeutique nécessite une discussion et une décision en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP).

Le traitement de première intention est chirurgical. Le carcinome épidermoïde doit être enlevé en totalité (avec des marges de tissu sain tout autour de la tumeur).

L'analyse histologique des berges en per-opératoire (examen extemporané) est indiquée lorsque la tumeur est large et qu'un geste de chirurgie réparatrice sera nécessaire. Si l'examen extemporané n'est pas réalisable, il est préférable d'effectuer la reconstruction au [cours](#) d'un deuxième temps opératoire, après s'être assuré du caractère complet de l'exérèse. Selon le site où siège la lésion, la reconstruction est plus ou moins aisée (exemple : pointe du nez).

Si la chirurgie n'est pas réalisable

- Une radiothérapie peut être proposée. Elle est aussi proposée en traitement complémentaire de la chirurgie dans certains cas à haut risque de récurrence.
- Une chimiothérapie peut être réalisée.
- Une chimiothérapie sur membre perfusé isolé peut également être discutée.

En cas de métastases ganglionnaires, le traitement associe un traitement chirurgical (curage ganglionnaire, c'est-à-dire exérèse complète des ganglions de la zones concernée) et une radiothérapie.

Dans les formes inopérables ou métastatiques, une nouvelle voie prometteuse **LIBTAYO** anticorps monoclonal entièrement humain de type G4 (IgG4), le cémipimab. Il potentialise les réponses des cellules T, y compris les réponses anti-tumorales, en bloquant la liaison du récepteur de mort cellulaire programmé-1 (PD-1) aux ligands PD-L1 et PD-L2.

Le **cémipimab** a modifié la prise en charge du CEC au stade avancé, on peut également s'attendre à voir son utilisation s'étendre à d'autres situations cliniques dans le CEC. L'une des perspectives de l'utilisation des anti-PD1 dans le CEC serait leurs utilisations aux stades plus précoces de la maladie. Des essais sont actuellement menés avec le cémipimab et le pembrolizumab en adjuvant et en néoadjuvant (77,80,81). Par ailleurs, l'intérêt du cémipimab est de pouvoir être utilisé dans d'autres types de carcinomes cutanés dits immuno-sensibles. Un essai mené par les laboratoires Sanofi Genzyme et Regeneron sont actuellement en cours chez les patients atteints d'un carcinome basocellulaire avancé/inopérable. Et plus largement, nous pouvons imaginer des essais cliniques visant à évaluer l'utilisation de ces médicaments chez tous les patients atteints d'un cancer de type épidermoïde puisque qu'ils sont histologiquement similaires. Enfin, il y a un intérêt thérapeutique exprimé par les dermatologues et oncologues à explorer la place de l'immunothérapie en association avec d'autres molécules dans le CEC

Mesures préventives pour éviter l'apparition de nouveaux carcinomes

- Se protéger du soleil : Vêtements Chapeau + Crème en complément IP 50 / heure
- Pour les transplantés d'organe présentant des tumeurs multiples, la mesure la plus efficace est de diminuer l'immunosuppression si cela est possible.
- Destruction des lésions précancéreuses par : localement, cryothérapie ou azote liquide application de crème **Efudix®**,
- **Imiquimod** Aldara 5% Kératose + carcinome baso superficiels et Zyclara 3,75 % kératoses actiniques
- **Photothérapie dynamique** PDT, qui consiste à appliquer un produit [photo](#) sensibilisant (acide 5 aminolévulinique (5-ALA) et plus récemment sa forme méthylée qui est le méthyl-aminolévulinate (**METVIXIA®**, Galderma, France).) sur les lésions à détruire puis à les exposer à la lumière sous une lampe spéciale (Ex Lampe Akilite®), ce qui va entraîner une réaction photochimique qui détruit les cellules cancéreuses.
- Nouveau 2016 (**Metvix daylight pdt**) protocole avec la lumière solaire naturelle.

Mélanome : naevus atypique, tache brunes ou pigmentation atypique ..

- Un mélanome est une **tumeur** maligne qui se développe à partir de [cellules](#) de la peau appelées mélanocytes.
- Il représente une minorité des cancers de la peau, mais c'est le plus grave d'entre eux. Lorsqu'il est détecté tôt, au tout début de son développement, il peut être guéri.
- Dans plus de 80 % des cas (mélanome de novo), le mélanome se manifeste par l'apparition d'une tache pigmentée sur la peau saine qui ressemble à un [grain de beauté](#) et dans plus de 20 % des cas, par la modification de couleur et de forme d'un grain de beauté préexistant. On distingue quatre principaux types de mélanome

de la peau : le mélanome superficiel extensif; le mélanome nodulaire le mélanome de Dubreuilh; le mélanome acrolentigineux.

- Chaque mélanome est unique et se caractérise en fonction : de son épaisseur (indice de Breslow) ; de la présence ou non d'une ulcération (plaie) à sa surface ; de son étendue éventuelle aux [ganglions](#) les plus proches ou sous forme de [métastases](#) dans d'autres organes.
- Le [choix](#) des traitements est personnalisé et adapté à votre situation. Plusieurs médecins de spécialités différentes se réunissent en [réunion de concertation pluridisciplinaire](#) (RCP) pour discuter des meilleures solutions de traitements possibles dans votre cas. Ils se basent pour cela sur des [recommandations](#) de bonnes pratiques.
- L'équipe qui vous prend en charge rassemble selon vos besoins des professionnels de différentes spécialités : [dermatologue](#), [oncologue médical](#), chirurgien, pathologiste, psychologue, spécialiste de la douleur, infirmier, aide-soignant, assistant social... Ils travaillent en collaboration au sein de l'établissement de santé dans lequel vous recevez vos traitements ou en ville et en [lien](#) avec votre [médecin traitant](#).
- Le traitement du mélanome est essentiellement chirurgical : une seconde opération vient compléter l'[exérèse](#) de la tumeur qui a permis d'établir le [diagnostic](#) de mélanome. Elle consiste à enlever largement la peau autour de la tumeur (1 à 2 centimètres) pour être sûr de ne laisser aucune cellule cancéreuse et réduire ainsi le risque de [récidive](#) locale. On parle d'exérèse élargie. Parfois, les ganglions proches de la tumeur sont également retirés.

Choix du traitement en fonction du stade :

> **Stades I et II** : le mélanome localisé. Le traitement est alors chirurgical. Il suffit d'enlever la tumeur. Un traitement d'immunothérapie adjuvante (interféron) est proposé pour réduire les risques de récurrence, notamment lorsque le mélanome a une épaisseur de plus de 1,5 mm.

> **Stade III** : le mélanome a envahi les [ganglions lymphatiques](#).

Lors de l'[opération](#), le chirurgien retire la tumeur et les ganglions à proximité.

Une immunothérapie adjuvante (interféron) pour réduire le risque de récurrence peut être proposée.

> **Stade IV** : le mélanome a envahi certaines parties de l'organisme et est à l'origine de métastases viscérales. Certaines métastases peuvent être ponctuellement traitées par radiofréquence, cryochirurgie (pour les métastases hépatiques).

Thérapies nouvelles dans le mélanome métastatique

Ils ont abouti à une nette amélioration du pronostic. Avant, le patient avait seulement 1 an d'espérance de vie après le diagnostic. Aujourd'hui, la moitié des patients survie plus de 5 ans. C'est mieux mais toujours pas idéal.

2 types de nouveaux traitements sont utilisés :

- Les traitements ciblés, qui visent une anomalie précise des cellules cancéreuses

- **Les immunothérapies qui stimulent le système immunitaire du patient pour qu'il rejette la tumeur.**

Ces traitements sont utilisés seuls ou combinés, au cas par cas, selon le patient et le stade d'évolution de son cancer.

Avec quels résultats ?

Les traitements ciblés fonctionnent bien (70 % des patients répondent) et dans 20 % des cas il y a une réponse complète avec disparition des métastases. Ils ont peu d'effets secondaires mais le traitement doit être poursuivi sinon le malade récidive. Pour les immunothérapies, seulement 20 à 55 % des patients y répondent. Dans 20 % des cas on peut même arrêter le traitement ! En revanche elles peuvent entraîner chez certains patients des effets secondaires sévères (colites, syndromes neurologiques, cardiaques, ...). Actuellement on fait des essais de combinaisons de thérapies ciblées avec des immunothérapies. Mais pour tous ces traitements il reste toujours un risque de rechute, lié à l'apparition de résistances.

Version 2019 Non remis à jour en 2022

Introduction

En situation métastatique, le mélanome a un pronostic très sombre avec une médiane de survie de 6 à 9 mois. Durant les quarante dernières années aucun traitement n'a permis d'améliorer de façon significative la survie globale des mélanomes métastatiques. En 2010, la présentation des anti-RAF, a initié une véritable révolution thérapeutique en permettant d'augmenter la survie globale de ces patients. Cette année, plusieurs études confirment l'intérêt des anti-RAF et évaluent l'intérêt de nouvelles combinaisons thérapeutiques.

Vémurafénib : actualisation des données de BRIM3 (Zelboraf ®)

Au cours de ces dernières années, il a pu être montré que le mélanome pouvait se caractériser par des mutations spécifiques d'oncogènes tels que BRAF, c-Kit, et NRAS. BRAF est une protéine kinase appartenant à la voie des MAP kinases, relayant des signaux de prolifération tumorale. 50% des patients atteints de mélanome sont porteurs de la mutation activatrice V600 sur le gène codant pour la protéine BRAF. Cette protéine est alors activée indépendamment de l'activité des kinases d'amont. Le vélmurafénib a une action inhibitrice de cette protéine activée.

Le vélmurafénib a fait l'actualité du congrès américain de cancérologie en 2011. L'étude BRIM3 (1), de phase III randomisée ouverte, a comparé le vélmurafénib à la dacarbazine. 675 malades ont été répartis de façon homogène entre les groupes. Suite à la mise en évidence d'un HR à 0,37 pour la survie globale (SG) et à 0,26 pour la survie sans progression (SSP), la première analyse intermédiaire a amené à la recommandation d'un *cross over* pour le groupe dacarbazine. Suite aux résultats spectaculaires de cette molécule dans la population BRAF muté, une AMM a été obtenue.

Suite à une actualisation des données en février 2012, il a pu être montré une SG de 13,6 mois dans le bras vélmurafénib *versus* 9,7 mois dans le bras dacarbazine.

Le HR initialement à 0,37, a été chiffré à 0,7 dans le cadre de cette nouvelle analyse. Parmi les malades ayant bénéficié de vémurafénib, 24% ont présenté une réaction cutanée (rash ou photosensibilité), 16% des arthralgies, 8,9% un carcinome épidermoïde.

Le **dabrafénib**, un nouvel anti-RAF (Laboratoire GlaxoSmithKline **TAFINLAR**® est un nouvel inhibiteur des protéines kinases RAF, [disponible](#) à l'hôpital, indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

- L'étude de phase III BREAK-3 (2) a évalué le dabrafénib, un nouvel anti-RAF en première ligne dans le mélanome métastatique. 250 malades ont été randomisés pour recevoir soit du dabrafénib, soit de la dacarbazine, avec un ratio de 3:1. Le taux de réponse objective sous dabrafénib a été évalué à 53% et un HR à 0,35 a été mis en évidence pour la SSP. Les toxicités observées ont été identiques à celles rapportées sous vémurafénib, avec cependant une fréquence plus faible de carcinomes épidermoïdes, de kératoacanthomes (7%) et de réaction de photosensibilité (3%). Ces résultats confirment donc l'intérêt des anti-RAF en première ligne dans le mélanome métastatique présentant une mutation de BRAF et proposent l'alternative d'une nouvelle molécule.
- L'étude de phase II BREAK-MB (3) a évalué le dabrafénib à la posologie de 150 mgx2/jours, chez 172 malades atteints de mélanome avec métastases cérébrales et porteurs de la mutation V600 de BRAF. Un contrôle de la maladie a pu être observé chez 80% des malades. La durée médiane de la survie globale variait entre 31,4 et 33,1 semaines en fonction de la présence ou non de traitement préalable. Le dabrafénib semble donc être un traitement efficace dans les mélanomes avec métastases cérébrales.

Les anti-MEK

La protéine kinase MEK appartient à la cascade des MAP kinases, elle est située en aval de BRAF. Les inhibiteurs de MEK pourraient être utilisés chez les malades porteurs de la mutation V600 de BRAF (présente dans 50 à 60% des mélanomes), mais aussi chez les malades porteurs de la mutation de NRAS, protéine kinase appartenant également à la voie des MAP kinases, située en amont de BRAF (mutation présente dans 15 à 20% des mélanomes).

- Le MEK-162 a été évalué dans une étude ouverte de phase II (4), incluant 71 patients atteints de mélanome (41 mutés BRAF, 30 mutés NRAS). 21% des malades mutés pour NRAS ont bénéficié d'une réponse clinique et 46% ont présenté une stabilisation de leur maladie. 23% des malades mutés pour BRAF ont bénéficié d'une réponse clinique et 37% ont présenté une stabilisation de leur maladie.
- Le **tramétinib (MEKINIST**® Lab GSK) a été évalué, à la posologie de 2 mg/j, versus une chimiothérapie par dacarbazine ou par paclitaxel, dans l'étude de phase III METRIC (5), incluant 322 malades souffrant d'un mélanome métastatique et porteurs de la mutation V600 de BRAF. La survie médiane sans progression était de 4,8 mois dans le bras tramétinib et de 1,5 mois dans le bras chimiothérapie (HR=0,54). Le taux de réponse confirmée sous tramétinib était de 22% (versus 8% dans le bras chimiothérapie).

Ces résultats sont très encourageants mais restent cependant inférieurs à ceux des anti-RAF.

Une nouvelle stratégie thérapeutique dans le mélanome métastatique : la combinaison anti-BRAF/anti-MEK

L'essai de phase I/II de Weber JS *et al.* (6) a étudié l'association d'un anti-BRAF (le dabrafénib) et d'un anti-MEK 1/2 (le tramétinib) à quatre niveaux de doses différents (d/t : 75/1; 150/1; 150/1,5; 150/2). 77 malades souffrant d'un mélanome métastatique et porteurs de la mutation V600 de BRAF ont été inclus (cette étude incluait également d'autres types tumoraux).

Le taux de réponse objective était de 57%. La SSP pour les 77 malades a été estimée à 7,4 mois et à 10,8 mois pour les 24 malades ayant reçu la combinaison à dose maximale (150/2). Les toxicités ont été marquées par une hyperthermie pour 58% des malades, des lésions cutanées pour 42% des malades, seuls 4 malades ont présenté un carcinome épidermoïde.

Ces résultats, particulièrement prometteurs, indiquent que l'inhibition combinée de BRAF et de MEK permet de contourner certains mécanismes de résistance aux inhibiteurs de BRAF, avec une toxicité par ailleurs acceptable. Plusieurs études de phase III sont actuellement en cours.

Inhibiteurs de la voie PI3K/AKT/mTOR

Le développement d'inhibiteurs de la voie de la phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) permet d'anticiper ce que seront les traitements proposés aux patients résistants aux inhibiteurs de BRAF et de MEK. Le couple PI3K/mTOR appartient à une voie parallèle à celle des MAP kinases, aboutissant également à la prolifération tumorale. De nombreux essais concernant les inhibiteurs de la voie PI3K sont actuellement en cours. L'un d'entre eux concerne 42 patients, dont 7 présentant un mélanome. Un patient a présenté une réponse partielle.

Une autre étude de phase I a également évalué la possibilité d'associer un inhibiteur MEK et un inhibiteur de la PI3K : parmi les 30 patients inclus, la toxicité de l'association n'a pas été supérieure à la toxicité observée avec la monothérapie

Professeur Frédéric CAUX Dermatologue, Bobigny, France

Nouvelles thérapies ciblées sur le mélanome AAD 2017 San Diego Une session conduite par le Dr Debjani Sahn (Boston, USA) a été consacrée aux avancées dans le domaine des cancers cutanés. Le premier exposé par le Dr Rhoda Alani de Boston traitait des thérapies ciblées dans la prise en charge du mélanome. Il était rappelé que jusqu'en 2010, le traitement du mélanome métastatique était très décevant avec des molécules peu efficaces comme la dacarbazine ou l'interleukine 2 à forte dose et qui n'augmentaient pas la survie globale des patients (6 à 9 mois). Entre 2011 et 2015, 11 nouveaux médicaments ont été développés, ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché et ont permis de prolonger la survie globale des patients à environ 30 mois. Concernant les thérapies ciblées, celles-ci ont été développées en profitant du fait que le mélanome est le cancer qui est le plus porteur de mutations. En 2002, ont été identifiées dans 50% des mélanomes cutanés des mutations somatiques de la kinase BRAF, essentiellement au niveau du codon 600 (V600E). Ceci a permis de développer un inhibiteur de BRAF V600E, le vémurafénib, qui a une action très rapide sur les métastases (90% des réponses cliniques dans le premier mois). Cependant, ce traitement se complique d'effets secondaires à type de carcinome épidermoïde et surtout, il existe un échappement après environ 6 mois lié à différents mécanismes de résistance, en particulier des mutations de

NRAS ou de MEK. Pour contourner ces mécanismes, des inhibiteurs de MEK ont été développés (cobimétinib, tramétinib) et utilisés en association avec les inhibiteurs de BRAF muté (vémurafénib, dabrafénib), conduisant à une meilleure réponse thérapeutique et à moins d'effets secondaires de type carcinome épidermoïde. D'autres inhibiteurs de MEK sont en développement comme le sélumétinib qui est actuellement testé dans les mélanomes oculaires. L'association d'un inhibiteur de V600E BRAF et d'un inhibiteur de MEK n'est plus réservée au mélanome métastatique, mais est maintenant utilisable dans le mélanome de stade III. En effet, une étude publiée en novembre 2017 dans le New England Journal of Medicine a montré, chez 870 patients porteurs d'un mélanome BRAF muté de stade III, que l'association dabrafénib-tramétinib augmente la survie sans progression. Le Dr Sahni a également expliqué que dans l'avenir, le typage moléculaire des mélanomes sera probablement plus complet puisque le profil des mutations somatiques (des gènes BRAF, NRAS, NF1, KIT, PTEN, GNAQ, GNA11) est corrélé aux formes cliniques de mélanome (superficiel, acral, oculaire, etc.) et permettra de choisir les thérapeutiques adaptées au patient (médecine personnalisée). Enfin, elle a conclu sur le futur qui concerne l'épigénomique. Ainsi la modification des histones par le bais des histones déacétylases inhibe l'expression de certains gènes et intervient dans la cancérogénèse. Des molécules bloquant le complexe CoREST qui est impliqué dans cette modification des histones viennent d'être développées (Nature Commun, 2018 ; 9 :53). Elles sont capables d'inhiber la croissance de lignées cellulaires de mélanome et de carcinomes épidermoïdes et de réduire le développement tumoral de mélanomes greffés chez la souris.

Le Dr Susan Swetter (San Francisco, USA) a ensuite présenté les immunothérapies utilisées dans le mélanome métastatique, à savoir l'ipilimumab, le nivolumab et le pembrolizumab. Elle a rappelé qu'avec ces molécules, la réponse thérapeutique était tardive mais durable avec à 4 ans, une survie d'environ 20% pour l'ipilimumab, 40-50% pour le nivolumab ou le pembrolizumab et 60% pour l'association ipilimumab et nivolumab. D'autres immunothérapies dirigées contre le point de contrôle immunitaire, PD1, ont été testées comme le lambrolizumab qui a un taux de réponse de 40%. Ces traitements sont associés à de nombreux effets secondaires immunologiques. Pour l'ipilimumab, leur fréquence est de 60% et ils consistent en des colites, des endocrinopathies et au plan dermatologique, un prurit, une éruption morbilliforme ou une hypopigmentation ressemblant à un vitiligo. Pour le nivolumab et le pembrolizumab, les effets secondaires cutanés consistent en un vitiligo, une dermite lichénoïde, une atteinte lichénoïde buccale, une éruption psoriasiforme ou une pemphigoïde bulleuse. Ces effets secondaires peuvent apparaître tardivement, par exemple après 18 mois pour la pemphigoïde bulleuse induite ou même après l'arrêt de l'immunothérapie pour la dermite lichénoïde. L'association du nivolumab à l'ipilimumab augmente la gravité de ces toxicités et le risque d'effets secondaires devient proche de 100%.

La prise en charge du mélanome métastatique a considérablement évolué ces dernières années. Le vémurafénib est désormais le traitement de première intention pour les malades souffrant de mélanome métastatique rapidement évolutif et porteur d'une mutation de BRAF. L'association anti-RAF/anti-MEK a également montré des résultats très encourageants.

Conclusion

La prise en charge du mélanome métastatique a considérablement évolué ces dernières années. Le vémurafénib, est désormais le traitement à proposer en première intention aux malades souffrant de mélanome métastatique rapidement évolutif et porteur d'une mutation de

BRAF. L'association anti-RAF/anti-MEK a également montré des résultats très encourageants.

En parallèle du développement de ces nouvelles thérapies ciblées, de nombreux progrès ont également été réalisés dans le domaine de l'immunothérapie. Ainsi le traitement par ipilimumab, anticorps monoclonal anti-CTLA4, bénéficie actuellement d'une autorisation de mise sur le marché en deuxième ligne pour les mélanomes avancés, non résécables ou métastatiques. **L'ipilimumab (Yervoy®)** est un [anticorps monoclonal](#) produit par le laboratoire Bristol-Myers Squibb. L'indication pour laquelle il a reçu son AMM est le « traitement du mélanome avancé non résécable ou métastatique chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement ». Son principe d'action est basé sur l'activation du système immunitaire. Il cible indirectement la tumeur en stimulant la reconnaissance et la destruction des cellules cancéreuses par le système immunitaire du patient. Plus précisément, il bloque l'antigène 4 associé au lymphocyte cytotoxique (CTLA-4), qui joue un rôle dans l'inhibition de la réponse immunitaire normale.

1. Chapman PB et al. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 2011; 364(26):2507-16. 2. Hauschild A et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial Lancet 2012; 380: 358–65. 3. Kirkwood JM et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial Lancet Oncol 2012; 13: 1087–95. 4. Paolo Antonio Ascierto et al. Efficacy and safety of oral MEK162 in patients with locally advanced and unresectable or metastatic cutaneous melanoma harboring BRAFV600 or NRAS mutations. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 8511)5. Robert C et al. Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma N Engl J Med 2012;367:107-14. 6. Weber JS et al. Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations. N Engl J Med 2012;367:1694-703.

LA SOLAIRE ATTITUDE en FRANCHE COMTE

VIEILLISSEMENT et BRONZAGE PASSIFS :

Travaux, Jardinage, Sport, Loisirs extérieurs....

Les cancers de la peau sont de plus en plus fréquents et de plus en plus graves. Nous devons faire surveiller régulièrement notre peau et nous protéger efficacement du soleil. La peau des enfants est plus fragile.

Les 11 commandements solaires en 2022

- 1- Eviter les expositions directes et indirectes de 11 H à 16 H : Hiver comme été et même en dehors de ces heures, il faut se protéger.
- 2 - La meilleure protection est vestimentaire : chapeau, vêtements foncés, lunettes adaptées
-> En 2022: le meilleur antirides : un chapeau tous les jours toute l'année
- 3 - Les Crèmes solaires anti UVA et UVB : IL N'Y A PAS D'ECRAN TOTAL
Elles ne remplacent pas les deux premières mesures (intérêt contre la réverbération)
Leur efficacité est discutée (indice non fiable, quantité et renouvellement insuffisants)
Préférer des indices élevés 40 – 50 +, appliquer une couche suffisante
Renouveler souvent (toutes les heures en montagne) et après chaque bain....
Crèmes minérales sans nanoparticule ou produits adaptés pour les enfants
Elles sont utiles mais ne doivent pas augmenter la durée de l'exposition.
Une fois les tubes ouverts, ils s'altèrent rapidement. Il faut les renouveler.
- 4 - Ne jamais exposer un bébé, un enfant (Vêtement foncé- Bob- Parasol - Ombre)
- ⑤ - **Lors d'une marche prolongée, d'une activité extérieure, les dangers sont identiques : bouger ne diminue pas les risques :** (travaux extérieurs, jardinage, bricolage extérieur, sport, marche...)
- ⑥ - **Se méfier de la réverbération ou de la réflexion** des UV
Danger sur la glace > la neige > le sable > l'eau > la terre > l'herbe ...
(Même à l'ombre notre peau vieillit et nous pouvons "attraper" un coup de soleil)
- ⑦ - **Les nuages n'arrêtent pas les ultraviolets dangereux.**
Attention les UVA traversent les vitres été comme hiver
- ⑧ - **Les UVB augmentent avec l'altitude** (plus de danger à 500 m qu'en bord de mer) -> En montagne, même s'il fait froid, le danger augmente.
- 9 - Eviter les médicaments photosensibilisants (par voie orale et locale)
Ne pas appliquer de parfum sur la peau, ni sur les cheveux : été comme hiver
- 10 - Devant toute lésion qui ne guérit pas, qui grossit ou qui se modifie :
-> Bouton, croûte, tache noire, grain de beauté, nous devons consulter notre médecin
- 11 - Parents, Grands-Parents, nous devons montrer l'exemple.....
Bonne journée, Bon week-end, Bonnes vacancesBien Protégé(e)s
-> Pour en savoir Google : notre site asfoder Les Dermatologues de Franche Comté
ASFODER 2022

