

Mélanome cutané

mise à jour : 08 novembre 2021

La maladie

Le mélanome cutané est une tumeur maligne dont la gravité tient à sa capacité à métastaser.

Physiopathologie

Il a pour origine la transformation maligne des mélanocytes. Les mécanismes d'apparition ne sont pas complètement élucidés, bien que corrélés à l'exposition solaire brutale et intense (brûlure solaire) et à un terrain favorable.

Epidémiologie

Avec 7 886 nouveaux cas en 2018, il se situe au 8^e rang des cancers les plus fréquents. Son incidence augmente annuellement de 3-4 % depuis 1990. Les facteurs de risque majeurs sont : les caractéristiques physiques (phototype : peau et yeux clairs, cheveux roux ou blonds, nombreuses éphélides, la présence et le nombre de naevus atypiques et/ou d'un naevus congénital géant), les facteurs environnementaux et/ou comportementaux (brûlures solaires surtout pendant l'enfance, bronzage UV artificiel surtout avant 35 ans), l'immunodépression, les antécédents personnels de cancer cutané ou familiaux de mélanome (10 % de forme familiale). L'âge moyen du diagnostic est de 59 ans. Détecté et traité tôt, il est de bon pronostic avec un taux de survie spécifique à 10 ans de 96 % pour les stades I. En cas d'atteinte métastatique, le pronostic était très sombre (survie médiane de 9 mois) avant l'arrivée de l'immunothérapie et des thérapies ciblées. On peut actuellement estimer qu'un patient sur deux est en vie à 5 ans.

Diagnostic

Un mélanome cutané est suspecté devant l'apparition d'une lésion, le plus souvent pigmentée, sur peau saine (70-80 % des cas), ou devant la modification de l'aspect d'un naevus stable jusqu'alors.

La suspicion clinique s'appuie sur l'analyse sémiologique de la lésion avec la règle ABCDE (asymétrie, bordure, couleur, diamètre, évolution), et pourra être soutenue par un examen dermatoscopique (lentille grossissante avec lampe).

L'examen clinique dermatologique doit être complet, incluant inspection du cuir chevelu, des ongles et des muqueuses, à compléter par la palpation des aires ganglionnaires. Lorsqu'une lésion suspecte est identifiée, le patient doit être rapidement adressé au dermatologue.

Le diagnostic est établi par l'examen anatomopathologique sur une pièce d'exérèse complète de la lésion et non sur une biopsie. La mesure de l'épaisseur tumorale (indice de Breslow) et la présence d'une ulcération sont des facteurs essentiels conditionnant le pronostic et la teneur du bilan d'extension.

3 % des mélanomes sont diagnostiqués après prélèvement d'une localisation secondaire (ganglion, nodule cutané à distance) sans que l'on identifie de lésion cutanée ou muqueuse initiale.

Quels patients traiter ?

Tous les patients atteints de mélanome primitif doivent être pris en charge le plus tôt possible pour permettre le traitement chirurgical.

Objectifs de la prise en charge

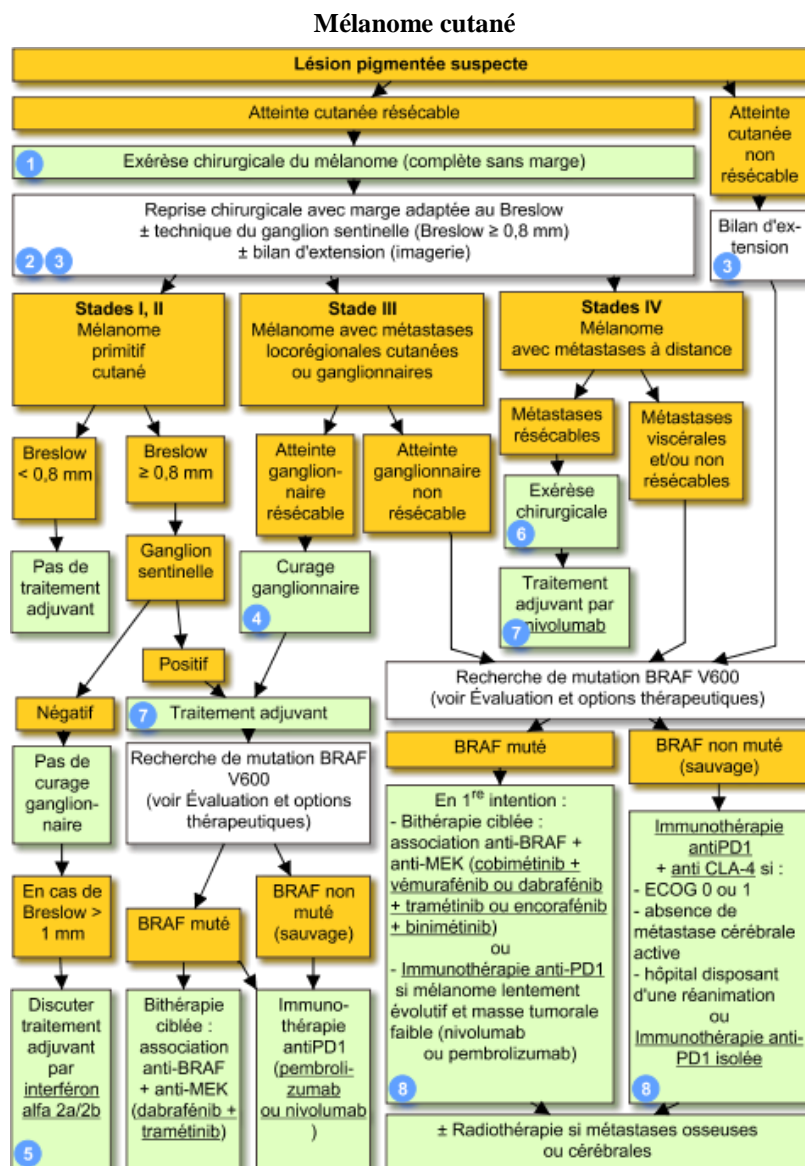
Suppression de la tumeur et s'il y a lieu des métastases.

Rémission ou régression tumorale dans les situations métastatiques.

Réduction du risque de récurrences ou d'apparition d'autres cancers cutanés.

Traitement des symptômes.

Prise en charge



1 Traitement chirurgical

Le traitement du mélanome est d'abord chirurgical. L'exérèse initiale permet le diagnostic et oriente la reprise chirurgicale autour de la cicatrice avec des marges définies par l'indice de Breslow de 1 à 2 cm. Voir facteurs pronostics.

2 Reprise et ganglion sentinelle

L'exérèse du ganglion sentinelle (ganglion de chaînage de la zone atteinte par le mélanome) peut être indiquée en cas de mélanome $\geq 0,8$ mm d'épaisseur, en absence de localisation secondaire identifiée cliniquement et radiologiquement, si un traitement adjuvant peut être proposé au patient.

3 Bilan d'extension

Le bilan d'imagerie dépend du stade. L'échographie ganglionnaire locorégionale de la zone de drainage et des parties molles est proposée pour les mélanomes > 1 mm et ulcérés ou > 2 mm, la tomodensitométrie cervico-thoracique, abdomino-pelvienne et cérébrale ou le TEP scan associé à une imagerie cérébrale dès 4 mm de Breslow ulcéré. Ce bilan permet d'orienter la stratégie thérapeutique.

Classification pTNM de l'UICC et de l'AJCC, 8^e édition

L'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) a établi une classification des mélanomes en stades pronostiques (I à IV). La classification T prend en compte l'épaisseur (Breslow) et l'ulcération de la tumeur. La classification N s'intéresse au statut ganglionnaire. Elle sépare les diagnostics histologiques (dits occultes correspondant au ganglion sentinelle) des atteintes cliniquement ou radiologiquement décelables, des métastases microsattellites (foyers tumoraux détectés histologiquement séparés de la tumeur initiale, souvent dans le derme ou l'hypoderme), satellites (métastases à moins de 2 cm du mélanome) et en transit (métastases situées entre le site du mélanome et le 1^{er} relais ganglionnaire). La classification M tient compte de l'existence de métastases à distance ainsi que du taux sérique de LDH.

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

Les stades III et IV correspondent à des mélanomes ayant métastasé : stade III = métastases locorégionales ; stade IV = métastases à distance.

N : adénopathies ; M : métastases.

Mélanomes primitifs cutanés

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

* Absence

Mélanomes avec métastases locorégionales cutanées ou ganglionnaires

N		Nombre de ganglions atteints	Type	Métastases en transit, satellites ou microsattellites
N1	N1a	1	occulte	non
	N1b	1	cliniquement ou radiologiquement décelable	non
	N1c	0	-	oui
N2	N2a	2 ou 3	occultes	non
	N2b	2 ou 3	dont 1 cliniquement ou radiologiquement décelable	non
	N2c	N1a ou N1b	-	oui
N3	N3a	≥ 4	occultes	non

Mélanomes avec métastases locorégionales cutanées ou ganglionnaires

N		Nombre de ganglions atteints		Type			Métastases en transit, satellites ou microsattellites		
	N3b	≥ 4		dont 1 cliniquement ou radiologiquement décelable			non		
	N3c	≥ 2		occulte ou clinique			oui		
	Stade III	T1a	T1b	T2a	T2b	T3a	T3b	T4a	T4b
	N1a	A	A	A	B	B	C	C	C
	N1b	B	B	B	B	B	C	C	C
	N1c	B	B	B	B	B	C	C	C
	N2a	A	A	A	B	B	C	C	C
	N2b	B	B	B	B	B	C	C	C
	N2c	C	C	C	C	C	C	C	D
	N3a	C	C	C	C	C	C	C	D
	N3b	C	C	C	C	C	C	C	D
	N3c	C	C	C	C	C	C	C	D

Mélanomes avec métastases à distance (stade IV)

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

		(1) LDH élevé
--	--	---------------

4

Curage ganglionnaire

En cas d'atteinte ganglionnaire résecable (stade III), le curage ganglionnaire est le traitement standard. En revanche, le curage ganglionnaire prophylactique systématique est contre-indiqué.

5

Traitement par interféron alfa

Il peut se discuter en traitement adjuvant des mélanomes à haut risque de récurrence (stade II), en réunion de concertation pluridisciplinaire.

6

Traitement chirurgical des métastases

L'exérèse chirurgicale doit être systématiquement discutée.

7

Traitement adjuvant des mélanomes

Pour les mélanomes stades III et IV entièrement réséqués, un traitement adjuvant est recommandé pour une durée totale de 1 an. Il varie en fonction du stade III ou IV et du statut BRAF, en cas de stade III.

8

Traitement des mélanomes avec atteinte cutanée ou ganglionnaire non résecable ou avec métastase viscérale

Bithérapie ciblée en immunothérapie en fonction du statut BRAF, inclusion dans un essai ou chimiothérapie peuvent être proposées.

Cas particuliers

Formes anatomocliniques principales

Les mélanomes cutanés existent sous quatre formes anatomocliniques principales. Le mélanome à extension superficielle (SSM ou *Superficial Spreading Melanoma*) et le mélanome modulaire (MN) présentent plus fréquemment des mutations BRAF et NRAS que les autres types de mélanomes. Le mélanome acrolentigineux (ALM ou *Acral Lentiginous Melanoma*) a tendance à présenter des mutations c-Kit.

Le mélanome à extension superficielle (SSM ou *Superficial Spreading Melanoma*) est le plus fréquent (70 à 80 % des mélanomes) : il revêt un aspect de tache de contour irrégulier polycyclique, de couleur inhomogène polychrome (noir, marron, rouge, achromique), non palpable pendant une première phase de croissance horizontale intra-épidermique (mélanome *in situ*), précédant de plusieurs mois à années une phase de croissance verticale où il devient palpable, les cellules malignes ayant franchi la jonction dermo-épidermique.

Le mélanome de Dubreuilh est une tache pigmentée, inhomogène, allant du marron foncé au noir, observée sur les zones photo-exposées chez le sujet âgé (visage principalement). Selon les recommandations (SOR, 2006), il est appelé *Lentigo Malignant Melanoma* (LMM) dans

sa forme invasive et *Lentigo Maligna* (LM) dans sa forme *in situ* qui inclut l'ancienne mélanose de Dubreuilh.

L'étude en dermoscopie de ces lésions est souvent déterminante.

Le mélanome acrolentigineux (ALM ou *Acral Lentiginous Melanoma*) est observé sur les paumes ou les plantes (tache brune ou noire au contour irrégulier), les ongles (bande mélanique > 3 mm de large, pigmentation irrégulière) et les zones cutanées non exposées au soleil.

Le mélanome nodulaire (MN) est plus rare (4-18 % des mélanomes). Il se présente sous forme de nodule de couleur noire (parfois achromique), ferme, arrondi, pouvant s'ulcérer, se recouvrir d'une croûte, suinter ou saigner. Sa croissance est rapide (semaines à mois) et il n'est en général identifié que lorsqu'il est palpable, à un stade où l'index de Breslow est élevé.

Évaluation et options thérapeutiques

Stratégie de dépistage

Il n'existe pas de dépistage organisé du mélanome cutané en France. Le dépistage du mélanome sera pratiqué par le médecin traitant chez tout patient à risque : incitation à faire examiner sa peau par un dermatologue une fois par an, à pratiquer un auto-examen cutané une fois par trimestre et information sur les risques de l'exposition solaire (voir [Document destiné aux patients](#)). Le syndicat national des dermatologues organise une journée de dépistage annuel (fin mai), anonyme et gratuit.

La détection d'un mélanome doit être très précoce car le pronostic des lésions de stade I traitées est favorable : le taux de survie relative à 10 ans est supérieur à 90 % lorsque l'indice de Breslow est inférieur à 1 mm.

Le diagnostic clinique d'un mélanome cutané repose sur l'analyse sémiologique d'une lésion pigmentée à l'aide de la règle ABCDE.

Règle ABCDE		Une lésion susceptible d'être un mélanome
A	Asymétrie	est de forme asymétrique
B	Bordure	a des bords irréguliers, encochés, polycycliques
C	Couleur	est de couleur hétérogène, du brun clair au noir foncé
D	Diamètre	a généralement une taille supérieure à 6 mm
E	Évolution	change d'aspect, de taille, de couleur, d'épaisseur

Toute nouvelle lésion, même si elle n'est pas pigmentée, doit amener à consulter un dermatologue.

Bilan initial

Le bilan d'imagerie n'est pas justifié pour le stade I asymptotique. Dans les autres cas, il peut comporter une échographie ganglionnaire locorégionale de la zone de drainage et des parties molles, une tomodensitométrie cervico-thoracique, abdomino-pelvienne et cérébrale, une TEP-FDG (tomographie par émission de positons au 18-fluorodéoxyglucose).

En cas de mélanome métastatique, d'autres examens complémentaires seront effectués, comme le dosage des LDH, qui constituent un facteur pronostique, ou la recherche d'une mutation BRAF sur la tumeur pour orienter le traitement. En revanche, il n'existe pas de marqueur sanguin tumoral à doser.

Facteurs pronostiques

La détection et la prise en charge des mélanomes doivent être très précoces car le pronostic dépend largement de l'extension de la maladie au moment du diagnostic.

Les facteurs pronostiques du mélanome sont : le type histologique, l'activité mitotique, l'ulcération, l'envahissement cellulaire en profondeur quantifié par l'indice de Breslow et les mutations tumorales (NRAS mauvais pronostic).

Indice de Breslow

Il consiste à mesurer l'épaisseur de la tumeur à l'aide d'un oculaire micrométrique. La pièce doit être analysée en totalité et des coupes sériées sont nécessaires. Cet examen a l'avantage d'être facile à réaliser et donne des résultats objectifs. Plus le mélanome est épais (indice de Breslow élevé) au moment de l'exérèse, moins le pronostic est favorable : une épaisseur inférieure à 0,8 mm est de bon pronostic, à l'inverse des tumeurs dont l'épaisseur dépasse 2 mm.

L'ulcération (perte de substance de l'épiderme et du derme) est aussi un facteur pronostic car du fait de sa présence, l'indice de Breslow (mesuré depuis le fond de l'ulcération) est minoré.

Classification pTNM de l'UICC et de l'AJCC, 8^e édition

L'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) a établi une classification des mélanomes en stades pronostiques (I à IV). La classification T prend en compte l'épaisseur (Breslow) et l'ulcération de la tumeur. La classification N s'intéresse au statut ganglionnaire. Elle sépare les diagnostics histologiques (dits occultes correspondant au ganglion sentinelle) des atteintes cliniquement ou radiologiquement décelables, des métastases microsattellites (foyers tumoraux détectés histologiquement séparés de la tumeur initiale, souvent dans le derme ou l'hypoderme), satellites (métastases à moins de 2 cm du mélanome) et en transit (métastases situées entre le site du mélanome et le 1^{er} relais ganglionnaire). La classification M tient compte de l'existence de métastases à distance ainsi que du taux sérique de LDH.

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

Les stades III et IV correspondent à des mélanomes ayant métastasé : stade III = métastases locorégionales ; stade IV = métastases à distance.

N : adénopathies ; M : métastases.

Mélanomes primitifs cutanés

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

* Absence

Mélanomes avec métastases locorégionales cutanées ou ganglionnaires

N		Nombre de ganglions atteints	Type	Métastases en transit, satellites ou microsattellites
N1	N1a	1	occulte	non
	N1b	1	cliniquement ou radiologiquement décelable	non
	N1c	0	-	oui
N2	N2a	2 ou 3	occultes	non
	N2b	2 ou 3	dont 1 cliniquement ou radiologiquement décelable	non
	N2c	N1a ou N1b	-	oui
N3	N3a	≥ 4	occultes	non

Mélanomes avec métastases locorégionales cutanées ou ganglionnaires

N		Nombre de ganglions atteints		Type			Métastases en transit, satellites ou microsattellites		
	N3b	≥ 4		dont 1 cliniquement ou radiologiquement décelable			non		
	N3c	≥ 2		occulte ou clinique			oui		
	Stade III	T1a	T1b	T2a	T2b	T3a	T3b	T4a	T4b
	N1a	A	A	A	B	B	C	C	C
	N1b	B	B	B	B	B	C	C	C
	N1c	B	B	B	B	B	C	C	C
	N2a	A	A	A	B	B	C	C	C
	N2b	B	B	B	B	B	C	C	C
	N2c	C	C	C	C	C	C	C	D
	N3a	C	C	C	C	C	C	C	D
	N3b	C	C	C	C	C	C	C	D
	N3c	C	C	C	C	C	C	C	D

Mélanomes avec métastases à distance (stade IV)

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

		(1) LDH élevé
--	--	---------------

Recherche de mutation

Tout mélanome cutané métastatique (N+ ou M+) doit aujourd'hui bénéficier d'un génotypage pour recherche mutationnelle. Il s'agit de la recherche des mutations BRAF et, de manière optionnelle, NRAS et c-Kit, en vue de guider le choix du traitement en fonction de la présence éventuelle d'une mutation de ces gènes. Elle s'effectue dans les laboratoires de biologie moléculaire disponibles dans de nombreux hôpitaux. Elle est guidée par l'analyse initiale des anatomopathologistes qui transmettent des copeaux tumoraux aux biologistes.

Prise en charge thérapeutique

Elle est définie en accord avec le patient sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Les indications sont établies à partir des recommandations nationales, en fonction notamment du stade, de l'histologie, de la biologie moléculaire et de l'état général du patient. Elles sont discutées avec le patient et font l'objet d'un accord mutuel, l'ensemble de ces éléments étant consigné dans le programme personnalisé de soins (PPS) remis au patient. Les protocoles de chimiothérapie prescrits doivent être en accord avec les AMM des médicaments utilisés. À défaut, et par exception, le prescripteur porte au dossier médical l'argumentation qui l'a conduit à prescrire, en faisant référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture (décret n° 2005-1023 du 24 août 2005). La participation à des essais cliniques se déroulant dans le cadre de la loi (loi Huriet du 20 décembre 1988) doit être encouragée et sera privilégiée.

La prise en charge est multidisciplinaire, et concerne notamment : dermatologue, généraliste, chirurgien, anesthésiste, oncologue médical, oncologue radiothérapeute, pathologiste, médecin nucléaire, radiologue, médecin algologue, psychiatre et autres professionnels impliqués en fonction de la localisation des métastases, ainsi que des professionnels paramédicaux, notamment infirmier et kinésithérapeute, et d'autres intervenants : psychologue, assistant socioéducatif. Le médecin traitant assure la coordination des soins et la surveillance du patient en ambulatoire, en lien avec l'équipe spécialisée. Il coordonne en particulier les traitements symptomatiques. D'autres structures de soins peuvent être impliquées : service de soins de suite et de réadaptation (SSR), hospitalisation à domicile (HAD), réseau de santé, avec des prestataires de services (nutrition, matériel médical).

L'éducation thérapeutique comporte l'apprentissage et l'évaluation des connaissances du patient et, si nécessaire, de son entourage sur la pathologie et son traitement. Elle commence dès l'annonce du diagnostic et tient compte de l'état psychologique, du projet de vie et de l'environnement du patient. Elle se poursuit tout au long du parcours du patient, à l'égard duquel accompagnement et soutien psychologique jouent un rôle essentiel dans la qualité de la prise en charge. L'éducation porte sur les traitements disponibles et la possibilité de participer à un essai thérapeutique. Elle précise les modalités du traitement, les effets indésirables éventuels des traitements et leur gestion, la maîtrise du traitement à domicile en s'attachant à intégrer le traitement au rythme de vie du patient et en lui expliquant les

interactions possibles avec d'autres traitements ou aliments. C'est aussi l'occasion d'aborder les moyens de lutte contre les facteurs favorisants du mélanome, les méthodes de photoprotection, les effets indésirables éventuels des traitements, la maîtrise du traitement à domicile, la planification du suivi du patient après traitement, les méthodes de protection solaire, le dépistage d'un nouveau mélanome et la détection d'une récurrence (méthode d'auto-examen cutané présentée en Conseils aux patients, voir plus loin), l'intérêt d'un examen clinique cutané des membres de la parenté du premier degré (parents, enfants, fratrie). L'éducation thérapeutique comprend aussi une information sur les modalités d'accès aux ressources et aides disponibles pour la prise en charge, avec le concours des assistants socioéducatifs, et sur les organismes, dont les associations, pouvant soutenir les patients et leur entourage, et les aider à faire valoir leurs droits.

Participation à des essais cliniques

Le médecin référent pourra toujours proposer l'inclusion éventuelle dans un essai clinique dans le cadre d'un traitement adjuvant ou d'un traitement d'un mélanome à un stade plus avancé. Cette inclusion devrait toujours être privilégiée.

Suivi et adaptation du traitement

Suivi des patients

Le suivi des patients s'effectue à vie. Il peut être partagé entre le dermatologue de ville, le dermatologue hospitalier et le médecin traitant. Il consiste en un interrogatoire, un examen clinique comprenant l'inspection de la cicatrice et de l'ensemble des téguments, la palpation des aires ganglionnaires, la recherche de l'apparition d'un nouveau mélanome ou d'un autre cancer cutané, et une évaluation des complications liées au traitement (voir plus loin). La détection de signes cliniques d'appel de métastases ou l'identification de lésions cutanées suspectes nécessitent un avis dermatologique rapide. Un temps est réservé à un échange sur la réinsertion socioprofessionnelle et la qualité de vie du patient. Quel que soit le stade, les techniques d'autodépistage d'un nouveau mélanome et d'autodétection d'une récurrence sont rappelées au patient (voir Conseils aux patients). L'information doit être à la fois orale et écrite.

Le rythme de la surveillance et le choix des examens d'imagerie dépendent du stade :
Pour les stades IA et IB (Breslow < 0,8 mm), l'examen clinique complet est semestriel pendant 3 ans, puis annuel à vie ; aucun examen d'imagerie n'est à réaliser en dehors de signes d'appel.

Pour les stades IIA et IIB (Breslow > 1 mm et ulcéré jusqu'à > 4 mm non ulcéré), la surveillance est clinique et radiologique par une échographie locorégionale de la zone de drainage et des parties molles. Elle est réalisée tous les 3 à 6 mois pendant les 3 premières années, puis est annuelle à vie.

Pour les stades IIC (Breslow > 4 mm ulcéré) et IIIA (atteinte ganglionnaire occulte), la surveillance est clinique et radiologique par une échographie locorégionale de la zone de drainage et des parties molles. Elle est réalisée tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les

6 mois pendant 2 ans, puis annuelle à vie. Une TDM thoraco-abdominopelvienne, cérébrale ou une TEP-FDG associée à une imagerie cérébrale peuvent être pratiquées à la recherche de métastases à distance, suivant une fréquence adaptée au cas par cas.

Pour les stades IIIB, IIIC et IIID (métastases ganglionnaires/en transit, satellites ou microsattellites, décelées cliniquement ou radiologiquement), la surveillance est clinique et radiologique par une échographie locorégionale de la zone de drainage et des parties molles. Elle est réalisée tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 2 ans, puis est annuelle à vie. Une TDM thoraco-abdominopelvienne, cérébrale ou une TEP-FDG associée à une imagerie cérébrale est réalisée tous les 6 mois.

Chez les patients asymptomatiques, une surveillance biologique n'est pas justifiée.

Les stades IV relèvent d'une prise en charge adaptée spécialisée.

Surveillance du traitement

Pour les mélanomes peu épais (stades I-II), seul un traitement chirurgical est réalisé. La surveillance est ensuite clinique et parfois radiologique (échographie) avec un rythme adapté au stade.

Pour les traitements par thérapie ciblée (anti-BRAF et anti-MEK), des effets secondaires sont très fréquents et peuvent nécessiter la réduction des doses. Une surveillance clinique, cardiologique et ophtalmologique doit être proposée. Ces patients sont suivis régulièrement par leur oncologue.

L'immunothérapie par anti PD-1 peut être prescrite pour un an en traitement adjuvant des stades III et IV ou pour les mélanomes avancés non opérables. Elle nécessite une veille des effets secondaires qui sont très divers et peuvent apparaître plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Ces effets sont d'autant plus fréquents et graves en cas d'association avec les anti-CTLA4 pour les mélanomes non opérables.

La chimiothérapie nécessite le plus souvent, pour les voies veineuses, la pose d'une voie centrale veineuse. La chambre implantable constitue un confort pour le patient. Elle ne nécessite pas de soins spécifiques en dehors des cures de chimiothérapie où des mesures particulières, notamment d'hygiène, sont nécessaires. Avant chaque cure, la patiente doit faire un bilan biologique et doit être examinée afin de s'assurer de l'absence de contre-indication à la réalisation de la cure.

Le médecin traitant peut aussi être sollicité devant l'apparition d'effets indésirables des médicaments pris par le patient. Il est alors indispensable qu'il puisse avoir recours aux médecins dermato-oncologues prescripteurs pour identifier et bien prendre en charge ces toxicités.

Prise en charge des effets indésirables des traitements

Le rôle du médecin traitant dans le suivi et la prise en charge des complications des traitements est essentiel. Le protocole de traitement qui lui est remis mentionne les

complications les plus fréquentes. Il s'agit notamment des complications liées à la chirurgie cutanée : hémorragie, infections, troubles de la cicatrisation, lymphœdème, etc., et de celles liées à l'immunothérapie et à la chimiothérapie, les plus fréquentes étant digestives, hématologiques ou auto-immunes.

Les complications liées à la radiothérapie dépendent de la localisation de la zone irradiée. La survenue d'un érythème cutané est habituelle.

Conseils aux patients

Apprendre à pratiquer l'autodépistage d'un nouveau mélanome et l'autodétection d'une récurrence locale ou ganglionnaire est capital. Cet auto-examen prend 15 minutes (voir [Document destiné aux patients](#)).

Il faut souligner l'importance de consulter rapidement en cas de signes de récurrence ou d'évolution de la maladie : apparition d'une lésion cutanée douteuse, d'un ganglion, d'une symptomatologie chronique (1/3 des rechutes se font sur un mode viscéral d'emblée).

Il est indispensable d'appliquer les mesures de photoprotection vis-à-vis des UV naturels, et de proscrire les UV artificiels.

Proposer au patient une consultation pour ses apparentés du premier degré du fait du risque plus important de développer un mélanome dans l'entourage familial. Cette consultation permettra une sensibilisation au risque de mélanome (apprentissage de l'auto-surveillance) et permettra de dispenser des conseils de prévention solaire.

Méthode d'auto-examen cutané (source : HAS 2006)

Étape 1 : l'examen direct	Le patient devra examiner à l'œil nu les paumes de ses mains et pieds, ses ongles, ses doigts et ses espaces entre les doigts des mains et des pieds, la face avant de ses bras et avant-bras, ses cuisses et ses jambes.
Étape 2 : l'examen avec miroir en pied	Le patient devra se placer devant un miroir en pied vertical et examiner sa peau de haut en bas. Il tournera vers le miroir le côté gauche puis le côté droit de son corps, les bras levés à la verticale.
Étape 3 : l'examen avec miroir à main	Pour les zones de peau non accessibles à la vue, le patient peut s'aider d'un miroir à main. Assis sur un tabouret, il surélève chaque jambe pour examiner la face interne, externe et postérieure du mollet et de la cuisse. La face postérieure des bras, de la nuque, du dos, le cuir chevelu et la région génitale seront aussi examinées à l'aide du miroir à main. Le patient peut également demander l'aide d'une personne de son entourage.

Traitements

Traitements non médicamenteux cités dans les références

Chirurgie

La chirurgie constitue le traitement essentiel du mélanome. Une première exérèse permet de confirmer le diagnostic et de mesurer l'épaisseur du mélanome (Breslow). Une reprise chirurgicale préventive est le plus souvent nécessaire avec des marges adaptées à l'épaisseur du mélanome. Une marge d'exérèse supérieure à 3 cm n'a pas d'intérêt thérapeutique.

L'exérèse des mélanomes des extrémités et de la face peut nécessiter des variations pour préserver les fonctions. Pour les mélanomes de Dubreuilh non invasifs, une marge de 1 cm est recommandée sur le visage. Si elle ne peut pas être respectée pour des raisons anatomiques et fonctionnelles, une marge de 0,5 cm est acceptable sous couvert d'un suivi histologique strict des berges.

Marges de reprise d'exérèse en fonction de l'épaisseur du mélanome

Épaisseur du mélanome	Marges d'exérèse
<i>In situ</i>	0,5 cm
De 0 à 1 mm	1 cm
De 1,01 à 2 mm	1 à 2 cm
> 2 mm	2 cm

Médicaments cités dans les références

Anticorps monoclonal

Ipilimumab, anticorps monoclonal anti-CTLA-4

L'ipilimumab, anticorps monoclonal anti-CTLA-4 (immunothérapie), active la réponse immunitaire via les lymphocytes T cytotoxiques et conduit ainsi, de manière indirecte, à la mort des cellules tumorales. L'ipilimumab a une AMM dans le mélanome avancé (non résecable ou métastatique), soit en monothérapie à partir de 12 ans, soit en association au nivolumab chez l'adulte.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont d'ordres digestif (diarrhée), cutané (rash, prurit, vitiligo), thyroïdien et général (asthénie, réaction au site d'injection, fièvre). Des manifestations traduisant une activité immunitaire augmentée ou excessive peuvent être graves dans 1 à 5 % des cas (diarrhée et colites sévères, hépatotoxicité, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Guillain-Barré, hypopituitarisme sévère, myocardite).

La HAS considère que la monothérapie par l'ipilimumab est un traitement de 2^e ligne et plus en l'absence de mutation BRAF et de 3^e ligne et plus en présence de mutation BRAF. En fonction du profil du patient (état général, comorbidités, taux de LDH, toxicités liées aux lignes antérieures de traitement, etc.), les alternatives de la monothérapie par ipilimumab sont

la chimiothérapie et les soins de support ([synthèse d'avis de la Commission de la Transparence, HAS, juin 2017](#)).

Selon la HAS, l'ipilimumab n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du mélanome avancé chez l'adolescent âgé de 12 à 17 ans inclus ([synthèse d'avis de la Commission de la Transparence, HAS, juin 2018](#)).

La HAS considère qu'en association au nivolumab, l'ipilimumab a un intérêt uniquement en 1^{re} ligne d'un mélanome au stade avancé : ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est BRAF non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active. Le choix de prescrire cette association nécessite de prendre en considération la fréquence élevée d'événements indésirables graves (administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale) et d'en informer les patients ([synthèse d'avis de la Commission de la Transparence, HAS, juillet 2018](#)).

posologie

Le traitement d'induction 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. Sauf en cas d'intolérance, les patients doivent recevoir l'intégralité du traitement d'induction (4 doses), 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 du traitement 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.

Liste des médicaments mise à jour : 23/11/2021

ipilimumab

YERVOY 5 mg/ml sol diluer p perf

Anticorps monoclonaux anti PD-1

Le nivolumab et le pembrolizumab, anticorps monoclonaux anti PD-1, visent à lever le rétrocontrôle négatif sur le lymphocyte T et à aboutir ainsi à une action antitumorale par activation des lymphocytes T cytotoxiques. Ils sont utilisés dans le mélanome avancé.

Le profil de tolérance de ces médicaments semble meilleur que celui des chimiothérapies classiques ou que de l'ipilimumab. Leurs effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont fatigue, diarrhée, hypothyroïdie, nausées, arthralgies et prurit. Des effets immunologiques parfois sévères sont possibles et doivent donc être particulièrement surveillés : réactions liées à la perfusion, pneumopathies inflammatoires ou interstitielles, colites, hépatites (surveillance des transaminases et de la bilirubine totale), atteintes rénales (surveillance de la créatinine sérique), endocrinopathies (hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance surrénale, hypophysite, diabète), rashes sévères dont nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Stevens-Johnson).

La HAS considère qu'en monothérapie, le nivolumab et le pembrolizumab sont des traitements :

de 1^{re} ligne du mélanome avancé chez les patients non porteurs d'une mutation BRAF et de 2^e ligne chez les patients BRAF mutés (synthèse d'avis de la Commission de la Transparence, HAS, [février 2016](#) et [septembre 2017](#)) ;

de 1^{re} ligne en traitement adjuvant du mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et avec résection complète, quel que soit le statut BRAF. En revanche, en l'absence de comparaison directe, leur place respective par rapport aux alternatives (dabrafénib/tramétinib en cas de mutation V600 de BRAF) ne peut être précisée (avis de la Commission de la Transparence, HAS, [juin 2019](#) et [juin 2021](#)).

La HAS considère que l'association nivolumab + ipilimumab a un intérêt uniquement en 1^{re} ligne d'un mélanome au stade avancé : ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est BRAF non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent. Le choix de prescrire cette association, qui augmente la survie sans progression par rapport au nivolumab en monothérapie, nécessite de prendre en considération la fréquence élevée d'événements indésirables graves et d'en informer les patients ([synthèse d'avis de la Commission de la Transparence](#), HAS, mai 2017).

Liste des médicaments mise à jour : 23/11/2021

nivolumab

OPDIVO 10 mg/ml sol diluer p perf

pembrolizumab

KEYTRUDA 25 mg/ml sol diluer p perf

Inhibiteurs de protéine kinase

Inhibiteurs de protéine kinase BRAF

Deux inhibiteurs de protéine kinase BRAF, le vémurafénib et le dabrafénib, disposent d'une AMM en monothérapie dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique, porteur d'une mutation BRAF V600. Le vémurafénib et le dabrafénib n'ont pas été comparés entre eux. Leur comparaison indirecte ne permet pas de conclure sur une balance bénéfice-risque différente, mais ne signifie pas leur équivalence. Selon la HAS, ils sont tous deux des traitements de première intention du mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. La présence de la mutation BRAF V600 doit être confirmée par un test validé avant le début du traitement. Ces inhibiteurs de BRAF ne sont prescrits qu'en association à un anti-MEK. En effet, la monothérapie par un inhibiteur de BRAF n'est proposée qu'en cas de contre-indication aux inhibiteurs de MEK ([avis de la Commission de la Transparence](#), HAS, avril 2019).

Le dabrafénib a également une AMM en association au tramétinib d'une part, dans le mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 et d'autre part, dans le traitement adjuvant du mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600

après résection complète. Voir « Combinaisons d'inhibiteurs de protéine kinase BRAF et d'inhibiteurs de protéine kinase MEK ».

Vémurafénib

Le vémurafénib augmente la survie globale par rapport à la dacarbazine de 3,6 mois. Les effets indésirables les plus fréquents (incidence ≥ 30 %) sont principalement des arthralgies, des réactions de photosensibilité, des nausées et une alopécie. Le risque d'atteinte ophtalmique associé au traitement par vémurafénib avec ou sans cobimétinib (uvéïte et occlusion de la veine de la rétine) impose une surveillance visuelle régulière et en urgence en cas de troubles de la vision ou d'œil rouge ou douloureux. Une adaptation du traitement, voire son arrêt définitif, devra être discutée ([ANSM](#), septembre 2018). Le risque d'allongement de l'intervalle QT nécessite de faire ECG et ionogramme (dont magnésium) avant le traitement, après un mois de traitement et après toute modification de posologie. Le risque de photosensibilité nécessite d'éviter l'exposition au soleil (vêtements couvrants, application d'écran solaire à large spectre anti-ultraviolet A et B, baume pour les lèvres avec indice de protection solaire SPF ≥ 30). Des carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) étant rapportés chez environ 20 % des patients traités par vémurafénib, une évaluation dermatologique est recommandée avant l'instauration du traitement, tous les mois au cours du traitement et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement. Des carcinomes épidermoïdes non cutanés sont également possibles nécessitant une recherche régulière (examen de la tête et du cou, scanner thoracique, examen anal). Des réactions graves d'hypersensibilité (dont des syndromes de Stevens-Johnson, des nécrolyses épidermiques toxiques et des DRESS syndromes) sont rapportées. Des cas de lésions radio-induites sévères, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par radiothérapie avant, pendant ou après un traitement par vémurafénib. La plupart des cas étaient de nature cutanée ; toutefois, certains cas impliquaient des organes internes. Le vémurafénib doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est administré avant, pendant ou après une radiothérapie ([ANSM](#), octobre 2015). Une fenêtre thérapeutique est recommandée.

posologie

La dose recommandée est de 960 mg (soit 4 comprimés à 240 mg) 2 fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 1920 mg), les prises devant être espacées de 12 heures. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

Liste des médicaments mise à jour : 23/11/2021

vémurafénib

ZELBORAF 240 mg cp pellic

Dabrafénib

Le dabrafénib augmente la survie sans progression de 2,4 mois par rapport à la dacarbazine. Les effets indésirables les plus fréquents sont fièvre, hyperkératoses, céphalées, arthralgies, nausées, papillomes, éruptions cutanées, syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire. Des cas de carcinomes épidermoïdes cutanés, de nouveaux mélanomes primitifs, de pancréatites et

d'allongements de l'intervalle QT ont été rapportés, ainsi que des réactions ophtalmologiques : uvéites, iritis ([avis de la Commission de la Transparence, HAS, mai 2014](#)).

posologie

La dose recommandée est de 150 mg (soit 2 gélules à 75 mg) 2 fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 300 mg), les prises devant être espacées de 12 heures. Le traitement doit être poursuivi tant que le patient en tire un bénéfice ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Liste des médicaments mise à jour : 23/11/2021

dabrafénib

TAFINLAR 50 mg gél

TAFINLAR 75 mg gél

Inhibiteurs de protéine kinase MEK

Deux inhibiteurs de protéine kinase MEK, le cobimétinib et le tramétinib, ont une AMM dans le mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600, en association à un inhibiteur de protéine kinase BRAF, le vémurafénib pour le cobimétinib et le dabrafénib pour le tramétinib.

Le tramétinib a aussi une AMM en association au dabrafénib dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600 après résection complète. Voir « Combinaisons d'inhibiteurs de protéine kinase BRAF et d'inhibiteurs de protéine kinase MEK ».

Le tramétinib a également une AMM en monothérapie dans le mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. Selon la HAS, en monothérapie, il n'a pas de place chez les porteurs de la mutation BRAF V600 ([synthèse d'avis de la Commission de la Transparence, janvier 2016](#)).

Cobimétinib

Le cobimétinib n'a pas été évalué en monothérapie.

Les événements indésirables fréquents sont : fièvre, nausées, vomissements, hypertension, diarrhées.

Des risques graves, mais plus rares, ont été identifiés, en particulier : hémorragies intracérébrales et digestives, rhabdomyolyse ([ANSM, avril 2017](#)), dysfonctions ventriculaires gauches, pneumopathies inflammatoires, photosensibilité, justifiant une surveillance régulière. Le risque d'atteinte ophtalmique (vision trouble, déficience visuelle, rétinopathie séreuse), impose une surveillance visuelle régulière et en urgence en cas de troubles de la vision ou d'œil rouge ou douloureux. Une adaptation du traitement, voire son arrêt définitif, devra être discutée ([ANSM, septembre 2018](#)).

Liste des médicaments mise à jour : 23/11/2021

cobimétinib

COTELLIC 20 mg cp pellic

Tramétinib

Le tramétinib, en monothérapie, n'a pas de place chez les porteurs de la mutation BRAF V600 ([synthèse d'avis de la Commission de la Transparence](#), janvier 2016). Pour son utilisation en association au dabrafénib, voir « [Combinaisons d'inhibiteurs de protéine kinase BRAF et d'inhibiteurs de protéine kinase MEK](#) ». Le tramétinib doit être interrompu en cas de diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche, d'occlusion de la veine rétinienne, d'atteinte pulmonaire interstitielle ou de pneumopathie.

posologie

La dose recommandée est de 2 mg une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi tant que le patient en tire un bénéfice ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Liste des médicaments mise à jour : 23/11/2021

tramétinib

[MEKINIST 0,5 mg cp pellic](#)

[MEKINIST 2 mg cp pellic](#)

Combinaisons d'inhibiteurs de protéine kinase BRAF et d'inhibiteurs de protéine kinase MEK

Trois combinaisons d'inhibiteurs de protéine kinase BRAF et d'inhibiteurs de protéine kinase MEK, cobimétinib/vémurafénib, dabrafénib/tramétinib et encorafénib/binimétinib, ont une AMM dans le mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. L'association cobimétinib/vémurafénib a augmenté la médiane de survie sans progression et de survie globale par rapport au vémurafénib en monothérapie. En revanche, la toxicité cutanée, incluant les carcinomes épidermoïdes et les kératoacanthomes, a été plus rare avec l'association cobimétinib/vémurafénib qu'avec le vémurafénib en monothérapie. L'association tramétinib/dabrafénib a augmenté la médiane de survie globale de 8,8 mois par rapport au dabrafénib en monothérapie. En revanche, certains événements indésirables ont été plus fréquents avec l'association tramétinib/dabrafénib qu'avec le dabrafénib en monothérapie (fièvre, nausées, vomissements, hypertension, diarrhées, frissons) et d'autres moins fréquents (hyperkératose, alopecie, syndrome mains-pieds, papillomes cutanés, réactions de photosensibilité, carcinomes épidermoïdes et basocellulaires). L'association encorafénib/binimétinib a augmenté la médiane de survie sans progression par rapport au vémurafénib en monothérapie, mais contrairement aux autres associations anti-BRAF/anti-MEK n'améliore pas la survie globale. Ces associations n'ont pas été comparées directement entre elles. La HAS considère que ces associations anti-BRAF/anti-MEK sont des traitements de 1^{re} intention du mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 (avis de la Commission de la Transparence, HAS, [novembre 2016](#) et [février 2019](#) et synthèses d'avis [mars 2016](#) et [juin 2019](#)).

L'association dabrafénib/tramétinib a également une AMM en traitement adjuvant du mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600 après résection complète. En traitement adjuvant du mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète, l'association dabrafénib/tramétinib a réduit par rapport au placebo le

risque de récurrence (16,6 mois vs non atteinte) sans gain démontré en survie globale. Chez tous les patients éligibles à cette association, la FEVG doit être évaluée avant l'instauration du traitement, un mois après l'instauration, puis tous les 3 mois. La HAS considère que l'association dabrafénib/tramétinib est un traitement de 1^{re} intention du mélanome de stade III, porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète, mais qu'en l'absence de comparaison sa place vis-à-vis du nivolumab n'est pas connue ([synthèse d'avis de la Commission de la Transparence, HAS, février 2019](#)).

Liste des médicaments mise à jour : 23/11/2021

binimétinib

MEKTOVI 15 mg cp pellic

cobimétinib

COTELLIC 20 mg cp pellic

dabrafénib

TAFINLAR 50 mg gél

TAFINLAR 75 mg gél

encorafénib

BRAFTOVI 50 mg gél

BRAFTOVI 75 mg gél

tramétinib

MEKINIST 0,5 mg cp pellic

MEKINIST 2 mg cp pellic

vémurafénib

ZELBORAF 240 mg cp pellic

Antinéoplasiques

Dacarbazine

La dacarbazine est un antinéoplasique cytostatique de la classe des alkylants. Elle a une AMM dans le mélanome malin métastatique.

Les effets indésirables sont : la myélosuppression dose dépendante, dont l'effet le plus marqué est la neutropénie ; des manifestations digestives (ulcérations, notamment buccales, nausées et vomissements fréquents), dose dépendantes pouvant survenir jusqu'à 8 heures après la prise du médicament ; une alopécie fréquente et constante à fortes doses ; pulmonaires (réaction aiguë nécessitant l'arrêt du traitement et la prise de corticoïdes, fibrose pouvant survenir plusieurs années après le traitement, puis évoluant pour son propre compte).

La HAS estime que depuis l'arrivée de l'immunothérapie et des thérapies dites ciblées, la chimiothérapie, dont la dacarbazine, n'a plus de place en 1^{re} ligne dans la prise en charge du mélanome. Selon l'état général du patient, elle reste un traitement de recours du mélanome au stade avancé en 2^e, 3^e ou 4^e ligne selon la situation ([synthèse d'avis de la Commission de la Transparence, HAS, mai 2017](#)). La HAS rappelle qu'à ce stade de la prise en charge, en

fonction du profil du patient, notamment ceux en mauvais état général et ayant des comorbidités et/ou avec LDH élevées, le recours aux seuls soins de support doit être discuté.

posologie

Les doses utilisées en monothérapie varient de 2,4 à 4,5 mg/kg par jour pendant 4 à 5 jours. Dans les protocoles standards, la posologie usuelle est de 250 mg/m² par jour en perfusion IV pendant 5 jours toutes les 3 à 4 semaines. Certains centres de soins administrent la dacarbazine à raison de 1 000 mg/m² en 1 journée, toutes les 3 semaines (hors AMM). Ce médicament doit être administré en perfusion intraveineuse ou, dans certaines localisations tumorales, en perfusion intra-artérielle.

Liste des médicaments mise à jour : 23/11/2021

dacarbazine

DACARBAZINE LIPOMED 1000 mg pdre p sol p perf

DACARBAZINE LIPOMED 200 mg pdre p sol inj ou perf

DACARBAZINE LIPOMED 500 mg pdre p sol p perf

DACARBAZINE MEDAC 100 mg pdre p sol inj ou perf

DACARBAZINE MEDAC 500 mg pdre p sol p perf

DETICENE 100 mg pdre/solv p sol p perf

Nitroso-urées

Les nitroso-urées sont des agents alkylants à bonne diffusion hémato-encéphalique du fait de leur liposolubilité. Parmi elles, la carmustine et la lomustine ont l'AMM, seules ou en association, dans le traitement des mélanomes. Elles sont supplantées en pratique clinique par la fotémustine du fait de sa meilleure diffusion hémato-encéphalique qui explique son AMM dans le mélanome malin disséminé (en particulier dans les localisations cérébrales).

Les effets indésirables sont proches de ceux de la classe des alkylants et dose-dépendants : principalement hématologiques (thrombopénie, leucopénie) survenant 4 à 6 semaines après l'injection, digestifs (nausées, vomissements) survenant dans les 2 heures suivant l'injection et durant 4 à 6 heures, et respiratoires (infiltrats et/ou fibrose survenant des années plus tard).

La HAS considère que parmi les chimiothérapies disponibles dans le traitement de recours du mélanome avancé, la fotémustine représente une alternative à la dacarbazine, notamment en cas de métastases cérébrales. En revanche, la fotémustine en association à une autre chimiothérapie (y compris à la dacarbazine) n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique du mélanome au stade avancé (synthèse d'avis de la Commission de la Transparence, HAS, juin 2018).

posologie

La posologie habituelle de la fotémustine est de 100 mg/m². Le médicament doit être perfusé sur une durée d'une heure, à l'abri de la lumière. Le traitement comprend une phase d'attaque de 3 administrations consécutives à 1 semaine d'intervalle, suivies d'un repos thérapeutique de 4 à 5 semaines, puis un traitement d'entretien de 1 administration toutes les 3 semaines.

Liste des médicaments mise à jour : 23/11/2021

carmustine

BICNU pdre/solv p sol p perf

fotémustine

MUPHORAN pdre/solv p sol p perf

lomustine

BELUSTINE 40 mg gél

Médicaments non cités dans les références

Melphalan

Le melphalan, administré par perfusion artérielle régionale, a une AMM dans le traitement du mélanome malin localisé des extrémités. Il est utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments cytotoxiques.

La HAS considère que, faute de données, son rapport efficacité/effets indésirables et sa place dans la prise en charge du mélanome malin localisé des extrémités ne sont pas établis. En conséquence, il n'est pas pris en charge par la solidarité nationale dans le mélanome (avis de la Commission de la Transparence, HAS, février 2020).

Liste des médicaments mise à jour : 23/11/2021

melphalan

MELPHALAN SUN 50 mg pdre/solv p sol inj et perf

Références

« Actualisation des données concernant le mélanome de stade III : nouvelles recommandations du Groupe de cancérologie cutanée (GCC) », Société française de dermatologie (SFD), 2018.

<https://www.sfdermato.org/media/pdf/recommandation/actualisation-stade-iii-final...>

« Patient atteints de mélanome stade III inopérable ou stade IV », synthèse, INCa/HAS, septembre 2017.

<https://www.sfdermato.org/media/pdf/recommandation/reco-melanome-stade-iii-iv-sy...>

« Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stade I à III », SFD, 2016.

<https://www.sfdermato.org/media/pdf/recommandation/recos-mealnome-dc704d984ef0fe...>

« Recommandations pour le diagnostic de prédisposition génétique au mélanome cutané et pour la prise en charge des personnes à risque », Avril MF et coll., *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2015, n° 142, pp. 26-36.

<https://www.sfdermato.org/media/pdf/recommandation/genetique-du-melanome-f2dba35...>

« Mélanome cutané », Guide ALD, INCa/HAS, janvier 2012.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30_guide_melano...