



**Xplore  
Health**

DISCOVER THE LATEST ON HEALTH RESEARCH



**Guide des enseignants  
« Le cancer de la peau à  
découvert »  
(informations générales)**



AUTEUR



Centre of the Cell



FINANCÉ PAR :



European Commission

[www.xplorehealth.eu](http://www.xplorehealth.eu)



## Table des matières

1. Introduction	3
2. État des connaissances actuelles	3
2.1. Introduction	3
2.2. Épidémiologie du mélanome cutané	3
2.3. Étiologie du mélanome	4
2.4. Diagnostic	6
2.5. Pronostic	7
2.6. Traitement	8
2.7. Voies moléculaires	11
2.8. Modèles animaux	12
2.9. Essais cliniques	13
3. Aspects éthiques, juridiques et sociaux (ELSA)	14
3.1. Introduction	14
3.2. Prévention	14
3.3. Diagnostic et dépistage	15
3.4. Traitement	16
3.5. Recherche	17



## 1. Introduction

Ce guide vous donnera toutes les informations nécessaires sur le module Xplore Health « Le cancer de la peau à découvert » pour vous permettre de préparer un cours en utilisant les outils multimédias du site. Les dernières recherches sur les mélanomes, la forme la plus grave de cancer de la peau, et les aspects éthiques, juridiques et sociaux qui entourent la maladie seront abordés.

## 2. État des connaissances actuelles

### 2.1. Introduction

La peau est le plus grand organe de notre corps, elle nous protège contre la chaleur, la lumière, les infections et les blessures. Elle est composée de deux couches principales : l'épiderme (la couche supérieure) et le derme (la couche profonde). Les mélanocytes sont des cellules de l'épiderme qui produisent de la mélanine, le pigment qui colore la peau. Le mélanome est un cancer de la peau qui prend naissance dans les mélanocytes. Il se développe habituellement chez les adultes et plus rarement chez les enfants et les adolescents, et constitue une forme très grave de cancer de la peau.

Certains mélanomes peuvent apparaître à d'autres endroits que la peau et représentent 5 % des cas de mélanome (le mélanome des yeux ou des muqueuses comme la bouche). La cause, l'évolution et les possibilités de traitement de ces formes rares de mélanome sont différentes de celles du mélanome de la peau.

Il apparaît généralement sur la peau comme un nouveau grain de beauté. Chez les hommes, le mélanome apparaît en principe sur le tronc, la tête ou la nuque, tandis que chez les femmes, il survient plus fréquemment sur les bras et les jambes. Comme pour les autres cancers, le mélanome a de meilleures chances de traitement s'il est détecté assez tôt. Il peut se propager (métastaser) rapidement à d'autres endroits de l'organisme par voie sanguine ou par voie lymphatique (vaisseaux qui aident l'organisme à combattre une infection).

### 2.2. Épidémiologie du mélanome cutané

Le mélanome est le cancer qui enregistre la plus rapide augmentation du nombre de nouveaux cas. Plus de 10 400 cas de mélanomes ont été détectés chaque année au Royaume-Uni et plus de 2 000 décès de cette maladie ont été recensés. À l'heure actuelle, il se développe plus communément chez les femmes que les hommes. La fréquence des cas



de mélanome augmente avec l'âge, mais l'on observe un nombre inhabituellement élevé de mélanomes chez les jeunes, dont presque un tiers des cas (31 %) surviennent chez des personnes de moins de 50 ans. Il s'agit du type de cancer le plus fréquent chez les personnes de 15 à 34 ans.

Selon des estimations précédentes, on devrait avoir diagnostiqué 70 000 nouveaux cas de mélanome en Europe entre 2010 et 2011.

### De plus amples informations

Observatoire européen du cancer : ce site, régulièrement mis à jour, présente le nombre de nouveaux cas et de décès par cancer dans les pays européens.

<http://eu-cancer.iarc.fr/cancer-11-melanoma-of-skin.html,en>

## 2.3. Étiologie du mélanome

Plusieurs causes responsables du mélanome cutané ont été répertoriées et un certain nombre de facteurs de risque ont été identifiés :

- Exposition aux rayons ultraviolets (UV)
- Sensibilité de la peau au soleil (par exemple type de peau, couleur des yeux, couleur des cheveux, nombre de grains de beauté)
- Facteurs génétiques
- Antécédent de cancer de la peau
- Un système immunitaire affaibli (immunosuppression)

### Exposition aux rayons ultraviolets

L'exposition aux rayons ultraviolets entraîne divers changements qui ensemble conduisent à un affaiblissement du système de protection de la peau et augmentent la probabilité de développer un cancer de la peau. Il peut s'agir notamment de mutations dans l'ADN, une production accrue de facteurs de croissance qui stimulent la croissance cellulaire, une immunité affaiblie, et la formation d'espèces réactives de l'oxygène qui sont des molécules toxiques et dangereuses pour la peau. Il semble également qu'une exposition intermittente et très intense au soleil, surtout durant l'enfance, puisse accroître le risque de développer un mélanome. Des antécédents de coups de soleil doublent également le risque de mélanome, et l'utilisation de bancs et de lampes solaires (une source artificielle de soleil utilisée pour bronzer) augmente le risque chez les jeunes adultes.



## Sensibilité au soleil

Les personnes au teint clair ont facilement des coups de soleil, ce qui entraîne des taches de rousseur et un bronzage difficile. Le type de peau, les yeux bleus, les cheveux roux et la présence de nombreux grains de beauté représentent autant de facteurs de risque types associés au mélanome.

## Facteurs génétiques

Des antécédents familiaux de mélanome constituent un facteur de risque significatif et dans environ 10 % de tous les cas de mélanome, on retrouve un parent du premier ou second degré atteint de la maladie. Dans les familles où l'on compte de nombreux cas de mélanomes, la transmission semble être due à une simple mutation génétique. Toutefois, la majorité des familles présentent un schéma héréditaire complexe suggérant le mélanome, qui survient probablement en raison de l'interaction entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux. Les facteurs génétiques qui prédisposent des individus au mélanome peuvent être répartis en gènes de pénétrance élevée et en allèles de faible pénétrance.

- **Gènes de susceptibilité au mélanome de pénétrance élevée.**

Il s'agit de mutations dans la lignée germinale (par exemple dans la lignée de l'organisme qui est responsable de la reproduction et donc une fois transmise, la mutation de la lignée germinale se produit dans chaque cellule de l'organisme, contrairement à une mutation somatique qui a lieu dans une seule cellule). Des mutations dans les cellules de la lignée germinale peuvent être transmises à la descendance. Les mutations germinales sur le locus CDKN2A (40 %) et la kinase cycline-dépendante de type 4 (CDK4) (2 %) sont les seules identifiées dans le mélanome. Il s'agit de gènes essentiels qui régulent le cycle cellulaire, et de là, la vitesse de croissance cellulaire. Les mutations génétiques accélèrent la progression du cancer. De plus, la fréquence des mutations CDKN2A est influencée par l'exposition au soleil, démontrant ainsi une importante interaction gène-environnement.

- **Allèles de susceptibilité au mélanome de pénétrance faible**

Des études épidémiologiques ont établi que le risque de développer un mélanome pourrait être directement lié au phénotype pigmentaire. Le teint clair, une difficulté à bronzer, des cheveux blonds ou roux, et des taches de rousseur sont tous des facteurs de risque du mélanome. Des études analysant tous les gènes de nombreux individus ont identifié la présence de déterminants génétiques pour la variation de la couleur de la peau, des



cheveux et des yeux. Un changement sur un seul nucléotide (connu sous le nom de polymorphisme de nucléotide simple) de certains gènes de la pigmentation de la peau (récepteur de type 1 de la mélanocortine (MC1R), protéine signal agouti (ASIP), la tyrosinase (TYR) et la protéine tyrosinase de type 1 (TYRP 1)) peut accroître la susceptibilité au mélanome. Il s'agit là de mutations assez rares qui ne se transmettent pas à la descendance.

### Immunosuppression

Un système immunitaire fonctionnel est essentiel pour protéger l'organisme contre le mélanome, il faut dès lors s'attendre à ce que les patients immunodéprimés (les patients qui ont reçu une greffe d'organe doivent réduire l'action de leur système immunitaire pour éviter un rejet, ou les patients atteints du virus VIH qui ont un système immunitaire affaibli) soient plus exposés au risque de développer un mélanome. Le système immunitaire peut être important tant au niveau du développement que de l'évolution du mélanome.

## 2.4. Diagnostic

Les caractéristiques suivantes laissent fortement à penser qu'une lésion cutanée peut être un mélanome :

- Apparition d'un nouveau grain de beauté, dont la forme, la couleur ou la taille change
- Changement de forme, de couleur ou de la taille d'un grain de beauté préexistant
- Tout grain de beauté qui a trois couleurs ou plus
- Un grain de beauté qui démange ou qui saigne
- Toute lésion cutanée persistante, en particulier si elle s'agrandit, si elle est pigmentée ou rouge, ou si le diagnostic n'est pas clair
- Une nouvelle strie pigmentée sur un ongle, en particulier lorsque celui-ci est également abîmé
- Une lésion sous l'ongle qui grandit

Des lésions pigmentées suspectes doivent être totalement enlevées (biopsie d'excision) et ensuite analysées par un pathologiste. Les chances de guérison sont meilleures si le diagnostic est posé à un stade précoce et le traitement donné assez tôt.

- **Critère ABCDE** : En 1985, un groupe de l'Université de New York a établi les critères ABCDE (Asymétrie, irrégularité du Bord, variéation de la Couleur, Diamètre < 6 mm, Évolution qui correspond au changement de taille, de forme ou de couleur en peu de temps) que l'on utilise comme démarche pour distinguer les mélanomes des grains de





beauté bénins. D'autres facteurs tels que l'inflammation (rougeur), l'apparition de croûte ou de saignement ont également été pris en compte.

- **Dermoscopie** : Des microscopes portables (dermoscopie) sont utilisés pour améliorer la précision du diagnostic. Ils permettent de visualiser la peau avec un grossissement par 10 et d'identifier des structures de la peau telles que des points, des bandelettes, des voiles et des réseaux pigmentaires généralement indétectables à l'œil nu. Des changements de forme de ces structures aideront à déterminer si ce grain de beauté est bénin ou s'il s'agirait d'un mélanome.



Fig. 1 : Comparaison entre un mélanome débutant (en haut) présentant les caractéristiques ABCDE et un naevus bénin (en bas)

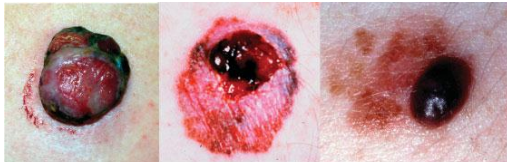


Fig. 2. Mélanomes ulcérés et nodulaires à un stade avancé. Tous les patients sont décédés dans un délai d'un an à partir du moment de la prise de ces photos

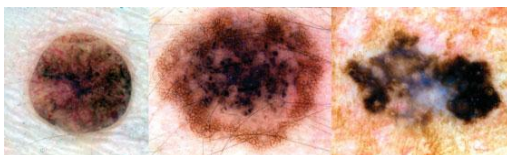


Fig. 3. Images dermoscopiques (de gauche à droite) d'un naevus normal, d'un naevus dysplasique et d'un mélanome (avec un voile bleu-blanc)

Photos 1, 2 et 3 : Rigel D. et al., CA Cancer J Clin 2010;60:301–316

## 2.5. Pronostic

Le pronostic du mélanome dépend grandement de sa progression et du moment de détection. S'il est détecté précocement, le mélanome peut être soigné. Le risque de rechute d'un cancer augmente avec la profondeur de la tumeur, les tumeurs plus profondes ont tendance à réapparaître. Si le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques, il y a plus de probabilités que le mélanome revienne. S'il n'est pas traité, il peut se propager et se propage en général (il métastase) à d'autres organes de l'organisme. Le taux élevé de



métastases est la principale raison pour laquelle le mélanome est considéré comme le cancer cutané le plus mortel.

De manière générale, les hommes diagnostiqués avec un mélanome ont une survie à 5 ans dans 78 % des cas, et les femmes dans 91 % des cas (Cancer Research UK) mais le pronostic est plus faible lorsque la maladie est déjà à un stade avancé avec un taux de survie à 5 ans dans 11 % des cas. Il existe quelques caractéristiques reconnues qui déterminent l'évolution du mélanome et annoncent une récurrence et survie, notamment :

- a) Indice de Breslow (l'épaisseur verticale de la tumeur analysée sous le microscope)
- b) Taux mitotique (mesure de la vitesse de la croissance cellulaire dans le derme)
- c) Ulcération (telle que déterminée sous le microscope)
- d) Le nombre de nœuds lymphatiques affectés
- e) Si un patient est immunodéprimé.

## 2.6. Traitement

La première étape dans le traitement du mélanome est la prévention. Le meilleur moyen d'éviter de développer un mélanome est d'éviter les coups de soleil et de réduire l'exposition au soleil des enfants et des adultes. Rien que le fait d'attraper un coup de soleil sévère avec cloques pendant l'enfance augmente le risque de développer un mélanome. Une fois qu'un mélanome s'est développé, le traitement est adapté en fonction d'une série de facteurs, tels que le cas précis du patient, le type de mélanome, le stade d'évolution et le degré de propagation du mélanome. Une détection précoce du mélanome permet de guérir la maladie en pratiquant une excision sur le patient. Le traitement nécessite donc une ablation chirurgicale complète du grain de beauté cancéreux ou d'une portion de peau. Les ganglions lymphatiques peuvent être contrôlés pour rechercher la présence de cellules cancéreuses, cela permet de savoir si le mélanome s'est propagé. Il sera peut-être nécessaire de procéder à une nouvelle chirurgie, une chimiothérapie, une radiothérapie et/ou immunothérapie si le mélanome s'est propagé au-delà de la peau, aux nœuds lymphatiques et à d'autres parties de l'organisme. Pour la plupart des patients dont le mélanome s'est disséminé au-delà de la peau, il n'existe aucun traitement efficace et même si de nombreux nouveaux traitements ont été testés sur les dernières 30 années, le taux de survie pour cette maladie n'a pas beaucoup évolué. L'objectif est dès lors de développer des traitements plus efficaces pour ce type de cancer.

### Chimiothérapie contre le mélanome





La chimiothérapie utilise des médicaments anticancéreux pour stopper la croissance de cellules cancéreuses. En circulant dans le sang, ils peuvent atteindre les cellules cancéreuses n'importe où dans l'organisme. La chimiothérapie peut être utilisée comme traitement pour le mélanome à un stade avancé qui s'est déjà propagé à un autre endroit de l'organisme (maladie métastatique). Il existe plusieurs nouveaux types de chimiothérapie et de combinaisons médicamenteuses à l'étude dans des essais cliniques tant pour la maladie métastatique que comme traitement complémentaire pour les patients dont la maladie a atteint les ganglions lymphatiques. De plus, la combinaison de la chimiothérapie et d'inhibiteurs anti-angiogéniques (des substances qui empêchent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins dont les tumeurs ont besoin pour grandir et se propager) ou l'immunothérapie est également explorée.

### Effets secondaires

Chaque médicament a des effets secondaires différents. Les effets secondaires habituels de la chimiothérapie englobent une baisse du nombre de cellules sanguines, des nausées et vomissements, des diarrhées, une perte de cheveux ou un amaigrissement, des lésions de la bouche, la fatigue, et des troubles de la fertilité.

### Radiothérapie contre le mélanome

La radiothérapie utilise des rayons très énergétiques pour détruire les cellules cancéreuses. La radiothérapie peut être utilisée pour les mélanomes à un stade avancé, pour diminuer les tumeurs et permettre de combattre les symptômes, par exemple lorsque le mélanome a atteint le cerveau ou les os.

### Effets secondaires

Les effets secondaires varient en fonction de la partie de l'organisme qui doit être traitée. La radiothérapie limitée à la peau n'entraîne pas beaucoup d'effets secondaires. Il se peut que la peau devienne légèrement rose et douloureuse.

### Thérapie biologique contre le mélanome

Les thérapies biologiques sont des traitements qui utilisent des substances naturellement produites par l'organisme. Certains de ces traitements sont appelés immunothérapie parce que les médicaments stimulent le système immunitaire. L'immunothérapie la plus couramment utilisée pour traiter le mélanome est l'interféron. L'interféron aide l'organisme à attaquer les cellules anormales, notamment les cellules cancéreuses. Le traitement par



interféron a été testé dans le contexte du mélanome depuis quelques années, mais il s'agit toujours d'un traitement expérimental et n'a pas encore permis de contribuer à soigner le mélanome.

Actuellement, les vaccins contre le mélanome sont testés dans des essais cliniques pour les patients dont le mélanome est localisé et à un stade avancé. Les vaccins sont faits à partir de certaines protéines identifiées uniquement dans la tumeur du mélanome et administrées par injection. Le système immunitaire du patient reconnaît ensuite ces protéines et détruit les cellules cancéreuses du mélanome.

Par exemple, l'ipilimumab est une nouvelle forme d'immunothérapie expérimentale prometteuse dans le traitement des patients atteints d'un mélanome. L'ipilimumab est un anticorps monoclonal qui bloque le CTLA-4 (lymphocyte T cytotoxique associé à la molécule 4). Cette nouvelle approche vise à stimuler le système immunitaire. Les essais cliniques en cours sur l'ipilimumab pour les patients atteints d'un mélanome de stade avancé fourniront de nouvelles indications sur le rôle de ce médicament dans le traitement du mélanome.

### Effets secondaires

L'immunothérapie en particulier pourrait finalement provoquer des effets secondaires « auto-immunes », c'est-à-dire que le système immunitaire du patient attaquerait lui-même des cellules saines de l'organisme.

### Thérapie ciblée

La thérapie ciblée est un traitement qui cible des gènes ou des protéines spécifiques. Il s'agit d'un domaine de recherche majeur pour le mélanome. Les recherches en cours ont identifié un certain nombre de voies moléculaires et de gènes activés ou mutés dans le mélanome. Et notamment, BRAF, le gène le plus fréquemment muté, ainsi que l'activation de la voie MAP kinase. Des recherches cliniques et en laboratoire en cours confirment l'importance de ces gènes et de ces voies dans le mélanome.

Il existe plusieurs médicaments en développement qui ciblent le BRAF et la voie MAP kinase. Parmi ces médicaments, on retrouve les inhibiteurs de BRAF (PLX4032, également connu sous le nom RO5185426), les inhibiteurs de BRAF par GSK et les inhibiteurs de MEK. De nombreuses études cliniques en cours explorent ces nouvelles approches. Des essais cliniques évaluent actuellement la dose optimale et le calendrier ainsi que la combinaison de thérapies ciblées avec d'autres inhibiteurs de la voie, et la combinaison de ces thérapies avec l'immunothérapie. Le développement d'agents qui ciblent le gène C-kit qui a subi des



mutations ou est associé à des copies supplémentaires du gène dans certains sous-types de mélanome y compris le mélanome à lentigo malin, le mélanome muqueux, le mélanome malin des extrémités (mélanome des paumes de la main, de la plante des pieds, du lit de l'ongle) est également au centre de l'attention.

## 2.7. Voies moléculaires

Les gènes impliqués dans le développement d'un mélanome sont essentiels pour maintenir la prolifération cellulaire, la différenciation cellulaire et l'apoptose (mort cellulaire). On pense que certains mélanomes trouvent leur origine dans les mélanocytes ou les grains de beauté inoffensifs. On constate qu'une combinaison spécifique de changements et d'anormalités dans les gènes de ces différentes voies peut mener au développement d'un mélanome. Les voies Raf/MAPK font partie des principales forces limitant la capacité des cellules du mélanome à mourir à leurs niveaux physiologiques appropriés et encourageant un mécanisme incontrôlé de prolifération et de survie des cellules. Ces cascades de signalisation sont organisées en réseaux complexes, et de multiples altérations génétiques de ces cascades surviennent dans le cas du mélanome, y compris des mutations qui activent Ras et deux de ses cascades effectrices, Raf et PI3K (phosphoinositide 3-kinase).

**Nous privilégions ici les cibles moléculaires les plus étudiées dans le mélanome :**

**MAPK (protéines kinases activées par des facteurs mitogènes) :** Les MAPK constituent une famille d'enzymes qui forment un réseau intégré influençant les fonctions cellulaires, telles que la différenciation, la prolifération et la mort cellulaire. Ces protéines cytoplasmiques modulent les activités d'autres protéines intracellulaires en ajoutant des groupes phosphates à leurs acides aminés sérine/thréonine.

**BRAF :** BRAF est un isoforme de RAF. Les protéines Raf (Raf-1, A-Raf, B-Raf) sont donc des intermédiaires entre RAS et MAPK dans la voie de prolifération cellulaire. Les protéines Raf sont généralement activées par RAS par phosphorylation, et les protéines Raf activées, à leur tour, sont responsables de l'activation des MAPK par phosphorylation. Cependant, les protéines Raf peuvent également être activées indépendamment par d'autres kinases.

**RAS :** La famille des gènes RAS est composée de H-RAS, N-RAS et K-RAS. Les protéines RAS sont généralement de petites protéines liées aux triphosphates, et sont les molécules qu'on retrouve couramment en amont de plusieurs voies de signalisation et qui jouent un rôle clé dans la transduction du signal entraînant une prolifération et une transformation des cellules.



**MITF** : Le facteur de transcription associé à la microphthalmie est un marqueur précoce pour la lignée mélanocytaire et est essentiel pour le développement mélanocytaire normal. Il implique une transcription des gènes importante pour la production de mélanine, y compris de la tyrosinase. Actuellement, il y a des données contradictoires sur les MITF qui d'une part confortent et d'autre part nient l'existence d'un rôle dans la mélanogénèse.

## 2.8. Modèles animaux

Une grande variété de modèles animaux de mélanome malin est actuellement à la disposition des chercheurs qui s'intéressent au mécanisme de cette maladie : y compris le porc Sinclair et les chevaux camarguais. Même si aucun des modèles ne développe de mélanome suite à une exposition aux rayons ultraviolets, le porc constitue un sujet d'expérience intéressant, parce que la peau du porc ressemble à la structure de la peau de l'homme. En réaction à une exposition répétée aux rayons solaires, les chèvres angoras développent un mélanome lentigineux comparable à une forme de mélanome repérée chez les personnes âgées.

Cependant, le modèle non mammalien du poisson *Xiphophorus* et l'opossum marsupial, le *Monodelphis domestica*, conviennent mieux à l'expérimentation : les deux développent des mélanomes en réaction à une exposition aux UV qui métastasent spontanément vers d'autres organes. Les mélanomes se développent spontanément chez les chiens, et ce modèle a été utilisé pour évaluer de nouvelles combinaisons de cytokine et des protocoles de thérapie génique.

Le modèle le plus utilisé pour étudier les mélanomes est la souris parce que les spécialistes ont des connaissances de plus en plus pointues sur la génétique de la souris. L'initiation des mélanomes chez les souris n'est pas un événement spontané, c'est pourquoi l'induction passe par l'application d'agents physiques ou de manipulations génétiques spécifiques (souris transgéniques) ainsi que l'inoculation de lignées de cellules tumorales chez les souris.

Ces modèles ont l'avantage d'avoir un système immunitaire intact, ce qui permet aux spécialistes d'étudier non seulement les événements moléculaires au sein des tumeurs, mais également d'analyser les réponses du système immunitaire à ces tumeurs.

Enfin, les modèles décrits récemment qui utilisent des souris immunodéficientes (SCID) fournissent une méthode pour étudier les tumeurs chez l'homme dans des conditions contrôlées. Ces souris ont subi des manipulations génétiques dans le but de compromettre



la réponse immunitaire et permettre l'injection ou l'incorporation de matériel d'origine humaine sans problème de rejet. Ces modèles autorisent par exemple l'injection par voie sous-cutanée ou dans la veine caudale de cellules prélevées sur des tumeurs métastatiques humaines. Bien que l'incidence de métastases spontanées au départ de tumeurs primaires vers d'autres organes soit plutôt faible, la tumorigénicité (formation de tumeur) peut être établie quelques semaines plus tard grâce à une mesure quantitative des colonies pulmonaires (nombre de tumeurs rassemblées dans le poumon, généralement l'une des premières cibles des cellules métastatiques du mélanome).

## 2.9. Essais cliniques

Un nouveau traitement du mélanome présente des résultats prometteurs chez les patients porteurs d'une mutation génétique particulière. Dans une étude récemment publiée dans le *New England journal of Medicine*, des patients atteints de mélanome métastatique ont été traités avec le médicament PLX4032, administré par voie orale, qui cible une mutation génétique (BRAFV600E) qui est associée à un risque accru de développer un mélanome. On a observé que dans 40 à 60 % des mélanomes, le gène BRAF avait subi des changements anormaux. Les formes mutées de BRAF sont alors en mode « actif », ce qui a pour effet d'activer la croissance anarchique des cellules (cancéreuses). Le PLX4032 est un nouvel inhibiteur de BRAF qui peut ralentir, voire stopper, cette croissance. Les spécialistes ont constaté une réduction de la taille de la tumeur chez 81 % des 32 patients atteints de mélanome au stade métastatique, porteurs du gène BRAF muté, après leur avoir administré le PLX4032. Les réponses ont persisté de 2 à 18 mois. On ne sait pas encore exactement si le traitement au PLX4032 entraînera une amélioration des taux de survie globaux au mélanome, mais les auteurs de cette étude explorent actuellement cette question dans un essai clinique plus vaste. Près de 30 % des patients traités au PLX4032 ont développé des carcinomes malpighiens (une forme moins sévère de cancer de la peau).

Le PLX4032 prouve pour la première fois que les thérapies qui ciblent les tumeurs contenant des mutations activées de BRAF-V600E peuvent réduire de manière significative la taille de la tumeur des mélanomes. Il s'agit du premier exemple de réussite du ciblage d'une molécule de signalisation intracellulaire ayant une mutation activatrice. Bien que l'on note une réussite impressionnante des thérapies qui ciblent la kinase de manière sélective, le résultat à long terme est toujours attendu. Des patients qui, au départ, répondent au traitement développent en définitive une résistance au traitement et rechutent. En essayant de comprendre ce mécanisme, une base rationnelle pour les thérapies combinées ou les





médicaments de deuxième génération pourrait être développée pour vaincre cette résistance.

### De plus amples informations :

GenoMel est un consortium de recherche international. Leur site Internet reprend des ressources interactives sur le mélanome.

<http://www.genomel.org/index.php>

[http://www.genomel.org/patient\\_information.php](http://www.genomel.org/patient_information.php)

## 3. Aspects éthiques, juridiques et sociaux (ELSA)

Dans ce chapitre, vous trouverez un certain nombre d'opinions et de mesures pour encourager la discussion en classe sur les aspects éthiques, juridiques et sociaux (ELSA) liés au cancer de la peau :

### 3.1. Introduction

Le mélanome est un cancer fréquent, qui est raisonnablement bien connu du grand public. Mais cette familiarité peut être trompeuse : il risquerait de ne pas être pris au sérieux, contrairement aux autres cancers, parce que l'on pense qu'il peut facilement être traité et parce qu'on le confond parfois avec des grains de beauté inoffensifs jusqu'à ce qu'il soit trop tard. La prévention, la détection précoce et un traitement rapide sont essentiels, mais cette idée n'est pas encore bien ancrée dans les pays comme le Royaume-Uni où l'on considère le soleil comme étant totalement bénéfique et plutôt inhabituel, où le bronzage est à la mode et où l'on plaisante des coups de soleil.

### 3.2. Prévention

La prévention du mélanome est une question de santé publique. Les campagnes d'éducation publique sur les risques d'une exposition intense et répétée aux rayons ultraviolets du soleil, et en particulier à la lumière du soleil et aux rayons ultraviolets artificiels des bancs solaires, peuvent avoir un impact significatif sur la prise de conscience des risques et sur le comportement de la population. La sensibilisation publique aux risques de coups de soleil et à l'abus de bancs solaires est relativement faible, tout comme la population ne comprend pas l'efficacité des mesures de prévention comme le fait de se couvrir, d'appliquer de la crème solaire et des écrans solaires, d'utiliser des fenêtres équipées de filtres anti-UV, etc. La commercialisation de crèmes et d'écrans solaires portant la mention « facteurs de protection solaire » n'est pas précise, et l'explication des données scientifiques (si elles



existent) de ces indices n'a jamais été donnée au public, et même si l'on sensibilise déjà davantage à la manière de bien appliquer de la crème solaire, à la durée des effets de protection et à l'altération de la protection avec la transpiration et la baignade, la plupart des consommateurs n'ont pas encore bien saisi l'enjeu.

Récemment, l'utilisation des bancs solaires a suscité une certaine controverse qui appelle à une réglementation plus stricte de ce secteur, plus particulièrement pour les clients de moins de 18 ans. Mais cette réglementation du secteur n'est pas axée sur le risque. De manière générale, même si un « teint hâlé » reste à la mode, on risque de se heurter à des difficultés de communication publique majeures sur la nécessité d'être conscient des dangers du soleil. En se concentrant principalement sur les risques liés à l'exposition aux UV, le débat pourrait être controversé et contreproductif au vu du plaisir que suscitent le travail et les activités en plein air, ainsi que les bénéfices connus sur la santé.

En matière de prévention biomédicale, il n'existe aucun test génétique qui est suffisamment sensible et spécifique pour orienter la prise de décision clinique, les stratégies de prévention ou les choix en matière de reproduction. Mais à l'avenir, il se peut qu'il soit possible de donner des conseils aux futurs parents qui ont des antécédents familiaux de mélanome : cela donnerait lieu aux habituelles inquiétudes éthiques sur l'utilisation et l'excès de tests génétiques dans la médecine de la reproduction. Il serait également envisageable d'avoir recours à des interventions médicales qui protègent contre les effets des gènes connus pour être impliqués dans les voies biologiques qui entraînent la formation d'un mélanome. Il s'ensuivrait alors un débat éthique sur les mérites relatifs de la prévention pharmaceutique et du changement de comportement. Cela dit, ce genre de traitement peut se révéler particulièrement utile chez les patients qui présentent un risque élevé de mélanome (en particulier ceux qui sont immunodéprimés).

Une dernière remarque en termes de prévention concerne l'impact du changement environnemental. Le changement climatique et la disparition de la couche d'ozone ont un impact significatif en matière d'exposition à des niveaux nocifs de rayonnement UV. La situation en Australie, où le nombre de mélanomes est en augmentation en raison du trou dans la couche d'ozone, des températures estivales élevées et de la « culture » des activités en plein air, est très représentative. Mais cela illustre également les effets du changement culturel généralisé (la campagne « Slip, Slop, Slap » : mettre un t-shirt, mettre de la crème solaire, mettre un chapeau, et un changement d'attitude à l'égard des coups de soleil, en passant de la plaisanterie à la désapprobation) combiné à un diagnostic précoce (grâce à un



dépistage dans les soins de première ligne et une autosurveillance de la part du patient) et à un traitement visant à réduire l'incidence du mélanome.

### 3.3. Diagnostic et dépistage

La première étape du diagnostic appartiendra normalement au patient quand il se dirige vers son médecin généraliste en cas d'inquiétude. Le dépistage par le médecin généraliste sera relativement exceptionnel sauf dans les pays à forte incidence ou dans des groupes à haut risque (tels que les patients immunodéprimés) : les considérations normales en matière d'efficacité et de rapport coût-efficacité détermineront quand et comment commencer un programme de dépistage. Étant donné que les conséquences d'un faux positif dans le traitement des soins de première ligne ou d'une orientation vers un spécialiste sont relativement mineures (légère anxiété chez le patient et gêne physique mineure pendant la biopsie et un petit peu plus tard), la principale préoccupation est ici d'éviter de faux négatifs chez des patients qui présentent bel et bien un grain de beauté ou une lésion cutanée inquiétante, et d'éviter de passer à côté des signaux d'alarme du mélanome.

Cependant, les meilleures façons d'encourager les patients à recevoir un diagnostic ne sont pas totalement claires, et les bénéfices doivent être compensés par les coûts en termes de ressources détournées d'autres utilisations, et par les conséquences néfastes qui découlent d'une anxiété excessive ou d'une mise en garde en termes de comportement en matière de santé.

Même si les faux positifs sont relativement peu inquiétants d'un point de vue médical, du point de vue de la santé publique, ils pourraient devenir coûteux s'ils devenaient fréquents et miner la confiance que les patients accordent à la fiabilité et l'utilité d'un diagnostic, et à la qualité des soins cliniques de manière plus générale. Cela illustre bien la nécessité de garantir que les critères de diagnostic sont simples, solides, faciles à valider et utilisables par des non-spécialistes qui doivent également avoir accès à une formation appropriée. Des remarques similaires sont valables pour le développement de tests de diagnostic « maison » ou sous forme de liste de contrôle à l'usage des patients/utilisateurs. Même si les tests susceptibles d'encourager les patients à demander l'avis d'un professionnel s'avèrent bénéfiques, l'équipement médical et les kits de dépistage pourraient être préjudiciables s'ils ne sont pas fiables, s'ils sont difficiles à interpréter ou si l'on pense qu'il s'agit de protocoles de dépistage définitifs de qualité clinique.

En réalité, la plus grande difficulté est sans doute le même problème récurrent en matière de soins de santé : les patients qui pourraient bénéficier d'un dépistage, d'un diagnostic ou d'un



traitement ne se présentent pas. Depuis quelques années déjà, on sait que, pour diverses raisons, dans des groupes socio-économiques défavorisés, la propension à demander une aide médicale est plus rare. Si le mélanome est aussi plus courant dans les groupes socio-économiques plus défavorisés, on risque d'arriver à des inégalités majeures en matière de santé et d'inégalités dans l'apport des soins de santé.

### 3.4. Traitement

Les défis éthiques du traitement sont peut-être mieux compris que le traitement lui-même : la clé est une bonne communication, de manière à ce que le patient et sa famille comprennent la nature de la maladie, les options du traitement et les bénéfices et risques associés, et enfin le pronostic éventuel. Dans certains groupes culturels, il se peut qu'il y ait moins de propension à dévoiler un diagnostic de cancer au patient lui-même, mais cela peut s'avérer moins difficile dans le cas du mélanome (du moins dans ses stades précoces) une fois que les patients comprennent qu'il s'agit d'une maladie qui peut être bien traitée. Les patients (ou leur famille) risquent de se concentrer sur le mot « cancer » et de devenir fatalistes ou de refuser un traitement ou la révélation du diagnostic. Pourtant, dans des conditions normales, le traitement serait extrêmement efficace.

Les deux principales difficultés au niveau du traitement sont la disponibilité et la recherche. Pour les maladies à un stade avancé, pour lesquelles des traitements disponibles sont plutôt inefficaces, coûteux, ou les deux, l'accessibilité économique et le rapport coût-efficacité du traitement peuvent représenter de sérieuses difficultés. Il peut donc y avoir des décisions difficiles à prendre pour les médecins en ce qui concerne le choix du traitement, comme proposer des traitements spécifiques, ou pour les cliniciens d'annoncer qu'un traitement existe, mais que la sécurité sociale ou les prestataires privés ne le prennent pas en charge. Ces décisions concernant le rapport coût-efficacité, qu'elles soient prises en termes généraux par l'Institut National pour la Santé et l'Excellence clinique (NICE) ou spécifiquement par des médecins ou des groupes de soins de première ligne (ou leur successeur) sont de véritables défis à relever.

### 3.5. Recherche

D'importantes questions sont ouvertes en ce qui concerne la conception et l'évaluation de programmes d'éducation et de promotion de la santé pour le mélanome. Il en va de même pour l'évaluation des stratégies de prévention, en particulier celles qui impliquent des produits (tels que les crèmes) qui sont plus du domaine de l'industrie cosmétique que



pharmaceutique. Vu l'importance de la prévention dans la lutte contre le mélanome, il convient d'attirer l'attention sur un important problème éthique concernant la juste répartition des ressources pour la recherche. Et comme avec tout produit médical ou quasi médical, une action réglementaire est peut-être nécessaire pour forcer les industries en question à soumettre leurs produits à des tests appropriés et impartiaux et à garantir que les informations qu'elles utilisent pour promouvoir leurs produits et conseiller leurs consommateurs sont fiables, précises et peuvent être vérifiées.

L'éthique dans la recherche en matière de traitement est bien mieux comprise depuis que le système réglementaire des médicaments et du matériel est nettement mieux développé et soumis à des lignes directrices et des principes clairs. Cela est vrai tant pour la recherche sur des sujets animaux que humains. Même si une certaine controverse règne dans la recherche animale en dermatologie (en particulier pour l'utilisation d'animaux génétiquement modifiés comme animaux de laboratoire dans la recherche pour le cancer) et dans les études sur volontaires sains (pendant longtemps, les prisonniers étaient les premiers sujets de recherche en dermatologie, surtout aux États-Unis), les lignes directrices et la supervision de la recherche sont largement rigoureuses et respectées.

Les essais cliniques en soi peuvent également présenter quelques difficultés (les études de phase II et III qui incluent des patients). Certains patients se trouveront peut-être confrontés à l'impossibilité d'obtenir un traitement à moins qu'il ne soit en cours d'étude clinique (même s'il s'agit d'un produit homologué) pour des raisons financières. L'inclusion dans un essai clinique risque d'entraîner une affectation (par randomisation ou autre) au groupe témoin. Étant donné qu'aucune étude de recherche n'est totalement dépourvue de risque, il se peut que certaines personnes soient en quelque sorte forcées de prendre de tels risques simplement parce qu'elles n'ont aucun autre moyen d'avoir accès au médicament dont elles auraient besoin selon les cliniciens.

D'autres problèmes relatifs au consentement peuvent surgir : la confusion thérapeutique, par exemple le patient pense recevoir « le meilleur traitement pour sa maladie » alors que l'équipe médicale inscrit justement le participant dans l'étude parce qu'elle ne sait pas quel traitement est le plus efficace pour la maladie du patient, et la répartition des patients dans un certain groupe de traitement peut n'avoir aucun lien avec les particularités du patient (surtout lorsque la répartition est randomisée). Les patients risquent également de croire que le traitement expérimental est, par définition, le meilleur traitement, simplement parce qu'il est le plus récent. De même, des patients vont peut-être essayer de tromper le protocole ou d'aller à l'étranger, vers des destinations où le traitement est accessible en dehors de tout





protocole d'étude, à des coûts élevés, et parfois à risque (parce que le traitement n'a pas encore été testé, parce que les soins dispensés sont de mauvaise qualité ou malhonnête).

**Auteurs :**

Le document récapitulant l'ensemble des connaissances est l'œuvre du **Dr Daniele Bergamaschi**, du Centre de Recherche cutanée, Blizard Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University, Londres.

Le document ELSA a été rédigé par **Richard Ashcroft**, professeur de bioéthique à Queen Mary, Université de Londres.

➔ [www.xplorehealth.eu](http://www.xplorehealth.eu)

# Xplore Health

DISCOVER THE LATEST ON HEALTH RESEARCH



➔ FINANCÉ PAR :



European Commission

➔ TRADUIT PAR :



➔ PARTENAIRES DU PROJET :



UM&Asociados