



VERSION N°16 DU 7 & 8 OCTOBRE 2021



VALIDITE JUSQU'EN DECEMBRE 2022

Document également disponible sur le site du GROUM hébergé sur
www.oncobretagne.fr

Rédaction : Marc PRACHT m.pracht@rennes.unicancer.fr
Relectrice : Delphine Le Goupil delphine.legoupil@chu-brest.fr

COMPOSITION DU BUREAU 2021-2022

Présidente

Dr Caroline JACOBZONE-LEVEQUE, Dermatologue,
GHBS Lorient

Vice-Présidente

Dr Delphine LE GOUPIL, Dermatologue, CHU Brest

Trésorier

Pr Franck JEGOUX, Chirurgien ORL, CHU Rennes

Secrétaire

Dr Marc PRACHT, Oncologue Médical,
Centre Eugène Marquis Rennes

Statuts de l'association GROUM (GRoupe OUest Mélanome)

Article 1 - Dénomination

Il est fondé entre les adhérents aux présents statuts, une Association régie par la loi du 1^{er} juillet 1901 et le décret du 16 août 1901, dénommée GROUM ou « GRoupe OUest Mélanome »

Article 2 - Objet

L'Association a pour objet de permettre aux médecins de la région Bretagne impliqués en oncodermatologie de garantir à tous leurs patients porteurs d'un mélanome ou d'une tumeur cutanée la même qualité des soins, quels que soient le lieu et la structure de prise en charge, et à proximité du lieu de vie chaque fois que possible :

- en harmonisant les modalités de prise en charge des patients porteurs de mélanomes et de tumeurs cutanées par la pluridisciplinarité ;
- en assurant la qualité des traitements par la complémentarité entre les établissements.

L'Association remplit ces objectifs :

- en élaborant un référentiel commun défini par un comité multidisciplinaire, intégrant les référentiels internationaux et nationaux déjà existants, décliné sous forme d'arbres décisionnels et d'annexes techniques et comportant la liste des essais thérapeutiques disponibles en Bretagne, ce référentiel devant être diffusé, évalué et actualisé ;
- en favorisant l'accès aux Réunions de Concertation Pluridisciplinaires Spécialisées (RCPS) en oncodermatologie ;
- en développant un système d'échanges entre les partenaires et en mettant en place de nouveaux outils d'information ;
- en facilitant la recherche en oncodermatologie ;
- en participant à l'enseignement et la formation des personnes impliquées en oncodermatologie.

Article 3 - Siège

Le siège social est fixé au Centre Eugène Marquis, CS44229, 35042 Rennes.

Il peut être changé par simple décision du Bureau de l'Association.

Article 4 - Durée

La durée de l'Association est illimitée.

Elle peut être dissoute sur décision de l'Assemblée Générale Extraordinaire.

Article 5 - Composition de l'Assemblée Générale

L'Association est composée de membres adhérents professionnels de santé concernés par le mélanome et les tumeurs cutanées.

Article 6 - Conditions d'adhésion

Les actes de candidature motivés sont adressés au Président.

Le Bureau de l'Association instruit les demandes.
Toute adhésion est validée par l'Assemblée Générale.

Article 7 - Cotisations

Les membres marquent leur engagement dans l'Association en s'acquittant chaque année du paiement d'une cotisation fixée par le Bureau et validée en Assemblée Générale.

Article 8 - Responsabilité des membres

Le régime juridique commun de mise en jeu de la responsabilité des associations s'applique aux présents statuts.

Article 9 - Démission, radiation

La qualité de membre se perd par :

- la démission ;
- le décès ;
- la radiation, prononcée pour non-paiement de la cotisation, pour motif grave, pour non-observation des statuts de l'association.

Cette radiation, proposée par le Bureau de l'Association, est prononcée par l'Assemblée Générale.

Article 10 - Ressources

Les ressources de l'Association se composent :

- des cotisations annuelles des membres de l'Association ;
- de toutes autres dotations en nature ou en espèces que lui consentent ses membres ;
- de subventions accordées par l'État, les caisses d'assurance maladie, les collectivités publiques et les personnes morales assurant une mission de service public ;
- des dons et legs reçus de personnes physiques ou morales, y compris l'industrie pharmaceutique dans le cadre de la promotion de la recherche ou la formation scientifique, ou d'autres associations régies par la loi du 1^{er} juillet 1901 et le décret du 16 août 1901 ;
- des sommes reçues en contrepartie des prestations fournies par l'Association ;
- de toutes autres ressources autorisées par les textes législatifs et réglementaires.

Article 11 - Fonctionnement

Composition du Bureau de l'Association

L'Association est administrée par un Bureau de 4 membres élus en Assemblée Générale pour 3 ans. Dans la mesure du possible, les membres du Bureau représenteront des secteurs sanitaires différents.

Le Bureau de l'Association désigne parmi ses membres et pour la durée de son mandat :

- un Président ;
- un Vice-président ;
- un Secrétaire ;
- un Trésorier.

Réunions

Le Bureau se réunit au moins une fois par an (y compris en vidéo-conférence) et chaque fois qu'il est convoqué à la demande du Président ou à la demande d'au moins la moitié de ses membres.

Les modalités pratiques de convocation sont définies par le Règlement Intérieur. Les décisions sont prises à la majorité absolue des présents, qui doivent représenter les 3/4 des membres du bureau ; en cas d'égalité, la voix du Président est prépondérante. Le vote à bulletin secret est obligatoire lorsqu'il est demandé par un membre du Bureau.

Démission, exclusion

Les modalités de démission et d'exclusion sont fixées par le Règlement Intérieur de l'Association.

Rémunération

Les fonctions de membre du Bureau sont exercées à titre gracieux.

Pouvoirs

Le Bureau de l'Association est investi des pouvoirs les plus étendus dans la limite des buts de l'Association et dans le cadre des résolutions adoptées par les Assemblées Générales :

- il peut autoriser tous actes et opérations permis à l'Association et qui ne sont pas réservés à l'Assemblée Générale Ordinaire ou Extraordinaire ;
- il se prononce sur toutes les admissions des membres de l'Association ;
- il propose les éventuelles mesures d'exclusion ou de radiation des membres ;
- il autorise le Président et le Trésorier à passer les contrats nécessaires à la poursuite de l'objet de l'Association ;

Missions des membres du Bureau

☑ **le Président** préside l'Association et les travaux du Bureau de l'Association. Il assure le fonctionnement de l'Association qu'il représente en justice et dans tous les actes de la vie civile. En cas d'empêchement, il peut déléguer ses pouvoirs au Vice-président ou, sur avis du Bureau, à un autre de ses membres. Il fait ouvrir tous comptes en banque, aux chèques postaux ou autres établissements de crédit, et sollicite toutes subventions ;

☑ **le Vice-président** assiste le Président dans toutes ses attributions et le représente en son absence ;

☑ **le Secrétaire** est chargé de tout ce qui concerne la correspondance, notamment l'envoi des diverses convocations. Il établit les procès-verbaux des réunions et en assure la transcription sur les registres prévus à cet effet. C'est lui qui tient le registre spécial prévu par la Loi du 1er Juillet 1901 ;

☑ **le Trésorier** tient les comptes de l'Association. Il peut être aidé par tout comptable, ou toutes autres compétences reconnues nécessaires dans ce domaine, permettant d'assurer la transparence de la gestion des budgets. Il effectue tout paiement et perçoit toute recette par délégation du Président et sous sa responsabilité. Il rend compte à l'Assemblée Générale annuelle qui statue sur la gestion.

Article 12 - Dispositions communes pour les Assemblées Générales

Nature et pouvoirs

Les Assemblées Générales régulièrement constituées représentent l'universalité des membres de l'Association et elles se composent de tous les membres de l'Association adhérents.

Dans la limite des pouvoirs qui leur sont conférés par les présents statuts, les Assemblées Générales obligent par leurs décisions tous les membres y compris les absents.

Réunions

Elles se réunissent à la demande du Président ou à la demande d'au moins la moitié des membres de l'Association.

La présidence de l'Assemblée appartient au Président ou, en son absence, au Vice-président.

Le Bureau de l'Assemblée est celui de l'Association.

Les convocations aux Assemblées Générales doivent mentionner obligatoirement l'ordre du jour prévu et fixé par le Bureau de l'Association ; elles sont faites par lettres individuelles ou par courriers électroniques adressés aux membres quinze jours au moins avant la date fixée.

Seules seront valables les résolutions prises par l'Assemblée Générale sur les points inscrits à l'ordre du jour.

Seuls auront le droit de vote les membres présents ou représentés, à jour de leur cotisation.

Le vote par procuration est autorisé, y compris les procurations reçues par voie électronique.

Chaque membre présent ne peut disposer que de 5 mandats en plus du sien.

Il est tenu une feuille de présence qui est signée par chaque membre présent et certifiée conforme par le Bureau de l'Assemblée Générale.

Article 13 - Assemblée Générale Ordinaire

Les adhérents sont convoqués en Assemblée Générale Ordinaire au moins une fois par an, dans les conditions prévues à l'article 12 des présents Statuts.

L'Assemblée Générale Ordinaire entend les rapports sur la gestion du Bureau de l'Association, notamment sur la situation morale et financière de l'Association.

L'Assemblée Générale Ordinaire, après avoir statué et délibéré sur les différents rapports, approuve les comptes de l'exercice clos, vote le budget de l'exercice suivant et délibère sur toutes les autres questions figurant à l'ordre du jour.

Les délibérations et les décisions de l'Assemblée Générale Ordinaire sont prises à la majorité des membres présents ou représentés.

Selon le type de vote, il a lieu à mains levées, sauf si le quart au moins des membres présents exige le vote à bulletin secret.

A la demande d'un seul membre, les votes concernant des personnes nommément désignées se font à bulletin secret.

Pour la validité des décisions des Assemblées Générales Ordinaires, elles doivent comprendre (membres présents ou représentés) au moins $\frac{1}{4}$ plus un des membres de l'Association à jour de leurs cotisations ; dans le cas contraire, le vote pourra se faire ultérieurement par voie électronique, mais après au moins 15 jours d'intervalle.

Article 14 - Assemblée Générale Extraordinaire

Elle est convoquée dans les conditions prévues à l'article 12 des présents statuts.

L'Assemblée Générale Extraordinaire statue sur les questions qui sont de sa seule compétence, notamment les modifications à apporter aux présents statuts et la dissolution anticipée.

Les délibérations et les décisions sont prises obligatoirement à la majorité des deux tiers des membres actifs présents ou représentés.

Pour la validité des décisions des Assemblées Générales Extraordinaires, elles doivent comprendre au moins la moitié plus un des membres actifs de l'Association ; si cette proportion n'est pas atteinte, une nouvelle Assemblée Générale Extraordinaire est convoquée, mais après au moins 15 jours d'intervalle.

Elle peut alors délibérer quel que soit le nombre des membres présents.

Article 15 - Comptabilité

La comptabilité de l'Association est tenue conformément aux lois en vigueur.

Il est tenu au jour le jour une comptabilité en recettes et en dépenses pour l'enregistrement de toutes les opérations financières.

Les comptes tenus par le Trésorier sont vérifiés annuellement par le Président.

Le Trésorier doit présenter à l'Assemblée Générale Ordinaire appelée à statuer sur les comptes un rapport écrit sur leurs opérations de comptabilité.

Article 16 - Dissolution de l'Association

La dissolution est prononcée à la demande du Bureau par les deux tiers au moins des membres actifs présents ou représentés à l'Assemblée Générale Extraordinaire convoquée spécialement à cet effet.

En cas de nouvelle convocation si le quorum n'est pas atteint selon les modalités fixées par l'article 15, la dissolution est prononcée à la majorité simple.

Article 17 - Dévolution des biens

En cas de dissolution, l'Assemblée Générale Extraordinaire désigne un ou plusieurs liquidateurs et l'actif, s'il y a lieu, est dévolu conformément à l'article 9 de la loi du 1^{er} juillet 1901 et au décret du 16 août 1901.

En aucun cas les membres de l'Association ne pourront se voir attribuer une part quelconque des biens de l'Association.

L'actif net subsistant sera attribué obligatoirement à une ou plusieurs autres Associations poursuivant des buts similaires ou proches et qui seront nommément désignées par l'Assemblée Générale Extraordinaire.

Article 18 - Règlement Intérieur

Le Règlement Intérieur est établi et modifié autant que de besoin par le Bureau qui le fait approuver par l'Assemblée Générale.

Ce règlement est destiné à fixer les divers points non prévus par les présents statuts et ceux ayant trait au fonctionnement pratique des activités de l'Association.

Article 19 - Formalités administratives

Le Président du Bureau de l'association doit accomplir toutes les formalités de déclaration et de publication prévues par la loi du 1^{er} Juillet 1901 et par le décret du 16 Août 1901 tant au moment de la création de l'Association qu'au cours de son existence.

REGLEMENT INTERIEUR DE L'ASSOCIATION GROUM

10 septembre 2007

CONVOCATION DU BUREAU

Les convocations aux réunions de Bureau sont adressées par lettre individuelle ou par lettre électronique au moins 2 semaines avant la date de la réunion.

DEMISSION DU BUREAU

Tout membre du Bureau peut démissionner par simple lettre, motivée ou non, adressée au Président du Bureau.

EXCLUSION DU BUREAU

Pour motif grave ou non-observation des statuts de l'Association, tout membre du Bureau peut en être exclu.

Cette exclusion est notifiée au membre exclu par lettre individuelle rédigée par le Président après l'accord unanime à bulletin secret des autres membres du Bureau.

VOTE DU BUREAU

Les décisions sont prises à la majorité simple à main levée.
En cas d'égalité, le vote du Président est prépondérant.

Fiche RCP DERMATO



RCP du :

Médecin demandeur :

IDENTIFICATION DU PATIENT	
Nom de naissance :	Nom d'usage :
Prénom :	Sexe : ☐ H ☐ F
Date de naissance :	CP / Ville de résidence :

Etablissement de prise en charge :

Correspondants :

Médecin traitant :

Autres médecins :

ANTÉCÉDENTS ET COMORBIDITÉS

HISTOIRE DE LA MALADIE

Traitements concomitants pertinents :

Facteurs de risques

☐ Fumeur actif ☐ Ancien fumeur ☐ N'a jamais fumé _____ paquets/années

Commentaires (PEC tabaco, sevrage) :

Phototype :

☐ I – Roux, blond pâle ☐ II – Blond, yeux clairs, peau claire ☐ IIIa – Châtain, yeux clairs
☐ IIIb – Châtain – Yeux foncés ☐ IV – Brun, yeux foncés
☐ V – Peau mate, yeux et cheveux foncés, asiatique, métis ☐ Noir

Immunodépression ☐ Oui ☐ Non

Autres facteurs de risques :

DONNÉES MÉDICALES

Situation clinique actuelle :

Phase de la maladie : ☐ Phase initiale ☐ Rechute **Progression** : ☐ Locale ☐ Régionale ☐ A distance

Echelle de performance OMS : ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 Date d'observation :

Préservation de la fertilité : ☐ Faite/programmée ☐ Non concerné/non adapté ☐ A prévoir Préciser :

Score G8 : _____ Date : _____ **Consultation Oncogériatrique** : ☐ Oui ☐ Non ☐ Programmée

Patient concerné par une PEC Adolescent et Jeune Adulte (AJA – Patient âgé de 15 à 25 ans)

Discussion en RCP en présence d'un pédiatre : ☐ Faite ☐ Programmée ☐ A programmer

Commentaires :

TUMEUR

Type : ☐ Primitif ☐ Secondaire ☐ Inconnu

Siège de la tumeur (code CIM) :

Commentaire localisation :

Latéralité : ☐ Droite ☐ Gauche ☐ Médian ☐ Bilatérale

Taille clinique de la tumeur (en mm) :

Stades AJCC **Initial** Stade T : _____ Stade N : _____ Stade M : _____
Actuel Stade T : _____ Stade N : _____ Stade M : _____

Fiche RCP DERMATO



Bilan d'extension initial :

Prélèvement : ☐ Exérèse ☐ Biopsie du : ☐ Pas d'histologie

Taille histologique de la tumeur (mm) :

Marges cliniques d'exérèse (mm) : Latérales : Profondes :

Marges histologiques d'exérèse (mm) : Latérales : Profondes :

Indice de Breslow :

Niveau Clark : ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ V

G+/G :

N+/N :

Régression : ☐ oui ☐ non

Ulcération : ☐ oui ☐ non

Métastases :

Type histologique (ADICAP) :

Conclusion du CRO (à compléter si document non joint) :

Conclusion du CR ACP (à compléter si document non joint) :

Commentaires/tumeur :

PROPOSITION DE PRISE EN CHARGE

Question posée :

Statut du cas présenté : ☐ Discuté ☐ Enregistré

Type de proposition :

☐ Décision de traitement ☐ Décision reportée ☐ Surveillance ☐ Nécessité d'exams complémentaires
☐ RCP de recours régionale ☐ RCP de recours inter-régionale ☐ RCP de recours national

Prise en charge

☐ Chimio-embolisation ☐ Chimio radio-concomitante ☐ Chimiothérapie ☐ Chirurgie ☐ Curiethérapie
☐ Hormonothérapie ☐ Immunothérapie ☐ Radiothérapie ☐ Nécessité d'exams complémentaires
☐ Radio-embolisation ☐ Radio-fréquence ☐ Radiothérapie ☐ Soins palliatifs/soins de support
☐ Surveillance ☐ Thérapie ciblée ☐ Autre

Description de la proposition de prise en charge :

☐ Proposition correspondant à la recommandation/au référentiel de pratique clinique

☐ Proposition d'inclusion dans un essai clinique Nom de l'essai :



THÉSAURUS RÉGIONAL

16^{ème} MISE A JOUR VALIDEE LE 8 OCTOBRE 2021 PAR :

Dr Marie ACQUITTER	Dermatologie	CH Quimper
Dr Sylvie AILLET	Chirurgie plastique	CHU Rennes
Dr Sophie AUBRY	Dermatologie	Cabinet Rennes
Dr Lise BOUSSEMART	Dermatologie	CHU Rennes
Dr Claudine BUAN	Dermatologie	Cabinet Rennes
Dr Lalie BUSCH	Anatomopathologie	Cabinet Lorient
Dr Anne-Clémence CARRIOU	Dermatologie	Cabinet Lorient
Dr Marie-Hélène CHANUDET	Dermatologie	Cabinet Dinard
Dr Anne CHATELLIER	ORL	CHU Caen
Dr Maud CHOPLIN	ORL	Cabinet Plérin
Dr Nicole COCHELIN	Dermatologie	Cabinet Rennes
Dr Claire Alice DE SALINS	Dermatologie	GHBS Lorient
Dr Pierre DELAVAUULT	Dermatologie	Cabinet Dinan
Dr Elisabeth DELHAY-ANTOLINI	Dermatologie	Cabinet Mayenne
Dr Charles DEROVOUT	Dermatologie	CH Quimper
Dr Monica DINULESCU	Dermatologie	CHU Rennes
Dr Aurélie DUBREUIL	Dermatologie	Cabinet Quimperlé
Dr Alain DUPUY	Dermatologie	CHU Rennes
Dr Belen EGUIA	Dermatologie	Cabinet Lannion
Dr Maxime ETIENNE	Dermatologie	CHIC Quimper
Dr Suzanne EVANNO MEERTZ	Dermatologie	Cabinet Hennebont
Dr Vincent FOUCAULT	Dermatologie	Cabinet Lorient
Dr Sophie FROMENTOUX	Dermatologie	Cabinet Lannion
Dr Dominique GARREAU	Dermatologie	Cabinet Rennes
Dr Yann GRANGIER	Chirurgie plastique	Clinique Quimper
Dr Monique GUEGUEN	Dermatologie	Cabinet Morlaix
Dr Jean-Sébastien HENRY	ORL	GHBS Lorient
Dr Béatrice HERVAGAUULT	Dermatologie	CHP St Grégoire
Dr Caroline HOUCKE	Dermatologie	Cabinet Quévert
Dr Caroline JACOBZONE	Dermatologie	GHBS Lorient
Dr Raphaëlle JEGOU	Dermatologie	Cabinet Rennes
Pr Franck JEGOUX	Chirurgie ORL	CHU RENNES

Dr Catherine KERHOAS	Dermatologie	Cabinet Ploemeur
Dr Hend KETATA	Dermatologie	CHCB Noyal-Pontivy
Dr Ingrid KUPFER-BESSAGUET	Dermatologie	CH Niort
Dr Anne LABOUCHE	Dermatologie	Cabinet Brest
Dr Anne-Françoise LAURENT	Dermatologie	Cabinet Cesson Sévigné
Dr Isabelle LE HIR GARREAU	Dermatologie	Cabinet Rennes
Dr Marie LE MERLOUETTE	Dermatologie	CHP St Grégoire
Dr Claire LE TREUT	Dermatologie	Cabinet Rennes
Dr Gilles LEBRET	Dermatologie	Cabinet Pontivy
Dr Delphine LEGOUPIL	Dermatologie	CHU Brest
Dr Charlotte LEPELLEY-DUPONT	Dermatologie	HP Océane Vannes
Dr Thierry LESIMPLE	Oncologie médicale	CEM Rennes
Dr Marion LOPPIN	Dermatologie	Cabinet Rennes
Dr Huguette MASSIOT	Dermatologie	Cabinet Rennes
Dr Cécile MEAL	Chirurgie plastique	CHU Rennes
Dr Nicole MENARD	Dermatologie	Cabinet Quimper
Dr Tiphaine MENEZ	Chirurgie plastique	CEM / CHU Rennes
Dr Alexandre METREAU	Chirurgie ORL	Clinique La Sagesse Rennes
Lucile MORVAN	ARC	CEM Rennes
Dr Clément MOTTIER	ORL	HP Sévigné - Cesson Sévigné
Dr Valérie PHAM HUU	Dermatologie	Cabinet Rennes
Dr Isabelle PLANTET-LENORMAND	Dermatologie	Cabinet Mayenne
Dr Chantal PLICQUE	Dermatologie	Cabinet Betton
Dr Marc PRACHT	Oncologie médicale	CEM Rennes
Dr Christelle PRUVOST-BALLAND	Dermatologie	Cabinet Vannes
Dr Diane RIBY	Oncologie médicale	GHBS Lorient
Dr Nadine RIVOALLAN	Dermatologie	Cabinet St Briec
Dr David RUSSO	Dermatologie	CEM / CHU Rennes
Dr Mélanie SAINT JEAN	Dermatologie	ICO St Herblain
Dr Catherine SCAVENNEC	ORL	CH Draguignan
Dr Bruno SASSOLAS	Dermatologie	CHU Brest
Dr Patricia SCHOENLAUB	Médecine Générale	HIA Brest
Dr Martine SCHOLLHAMMER	Dermatologie	Cabinet Brest
Dr Sophie THIENOT	Chirurgie plastique	Clinique La Sagesse Rennes
Dr Luc THOMAS	Dermatologie	CH Lyon
Dr Laurent TISSEAU	Anatomopathologie	Cabinet Vannes
Dr Pierre WEILL	ORL	CHU Caen
Dr Laura YOFFO	Dermatologie	Cabinet Hennebont
Dr Marie-Yvonne ZAVADIL	Dermatologie	Cabinet St Briec



Le sigle :



signifie qu'il existe des précisions techniques
sur la conduite à tenir proposée

(voir l'annexe correspondante

Le sigle :

RCP

signifie que le dossier du patient doit être discuté dans
une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
d'Oncodermatologie

4 RCP d'Oncodermatologie existent en région Bretagne :

Lieu	Rennes/ Saint- Brieuc	Brest	Lorient	Quimper
------	-----------------------------	-------	---------	---------

Secrétaire M.PRACHT L.MISERY C.JACOBZONE M.ACQUITTER
M.PORNEUF

ARBRES DECISIONNELS

MELANOME

M.1	<u>Suspicion de mélanome</u> -----	p.16
M.2	<u>Mélanome de Spitz et tumeur spitzoïde atypique</u> -----	p.17
M.3	<u>Traitement d'un mélanome in situ</u> -----	p.18
M.4	<u>Traitement d'un mélanome invasif d'indice de Breslow $\leq$ à 0.8 mm sans atteinte ganglionnaire clinique</u> -----	p.19
M.5	<u>Bilan initial et traitement d'un mélanome d'indice de Breslow $>$ à 0.8 mm, $\leq$ à 1 mm et sans atteinte ganglionnaire clinique</u> -----	p.20
M.6	<u>Bilan initial d'un mélanome d'indice de Breslow $>$ à 1 mm sans atteinte ganglionnaire clinique</u> -----	p.21
M.7	<u>Mélanome sans atteinte ganglionnaire d'indice de Breslow $\geq$ à 0.8 mm et ulcéré ou $\geq$ à 1 mm</u> -----	p.22
M.8	<u>Mélanome avec atteinte ganglionnaire macroscopique isolée</u> -----	p.23
M.9	<u>Surveillance d'un mélanome après traitement initial</u> -----	p.24
M.10	<u>Récidive locale d'un mélanome</u> -----	p.25
M.11	<u>Récidive ganglionnaire d'un mélanome</u> -----	p.26
M.12	<u>Récidive ganglionnaire isolée ou en transit d'un mélanome après curage ganglionnaire et sans traitement adjuvant antérieur</u> -----	p.27
M.13	<u>Récidive ganglionnaire ou en transit d'un mélanome après curage ganglionnaire et avec traitement adjuvant antérieur</u> -----	p.28
M.14	<u>Récidive métastatique en transit d'un mélanome</u> -----	p.29
M.15	<u>Traitement de 1^{ère} intention d'un mélanome avec métastases en transit isolées et inopérables</u> -----	p.30
M.16	<u>Traitement de 2^{ème} intention d'un mélanome avec métastases en transit isolées et inopérables</u> -----	p.31
M.17	<u>Métastase unique d'un mélanome</u> -----	p.32
M.18	<u>Traitement de 1^{ère} intention d'un mélanome métastatique sans traitement adjuvant antérieur</u> -----	p.33
M.19	<u>Traitement de 1^{ère} intention d'un mélanome métastatique par ANTI-PD-1</u> -----	p.34
M.20	<u>Traitement de 1^{ère} intention d'un mélanome métastatique Braf muté avec traitement adjuvant antérieur</u> -----	p.35
M.21	<u>Traitement de 1^{ère} intention d'un mélanome métastatique Braf sauvage avec traitement adjuvant antérieur</u> -----	p.36
M.22	<u>Traitement de 2^{ème} intention d'un mélanome métastatique Braf muté</u> -----	p.37
M.23	<u>Traitement de 2^{ème} intention d'un mélanome métastatique Braf sauvage</u> -----	p.38
M.24	<u>Traitement de 3^{ème} intention d'un mélanome métastatique Braf muté</u> -----	p.39
M.25	<u>Traitement de 3^{ème} intention d'un mélanome métastatique Braf sauvage</u> -----	p.40
M.26	<u>Synthèse des traitements médicaux systémiques adjuvants et métastatiques dans le mélanome</u> -----	p.41
M.27	<u>Traitement symptomatique local d'un mélanome métastatique osseux</u> -----	p.42
M.28	<u>Traitement local d'un mélanome avec métastases cérébrales</u> -----	p.43
M.29	<u>Traitement systémique d'un mélanome avec métastases cérébrales</u> -----	p.44
M.30	<u>Traitement de 1^{ère} intention d'un mélanome avec oligo-métastases cérébrales</u> -----	p.45
M.31	<u>Traitement de 2^{ème} intention d'un mélanome avec métastases cérébrales</u> -----	p.46
M.32	<u>Bilan diagnostique d'un mélanome de site primitif inconnu</u> -----	p.47
M.33	<u>Bilan d'extension d'un mélanome de site primitif inconnu</u> -----	p.48

M.34	<u>Mélanome muqueux des voies aérodigestives supérieures</u>	p.49
M.35	<u>Mélanome muqueux des voies aérodigestives de stade I</u>	p.50
M.36	<u>Mélanome muqueux des voies aérodigestives supérieures de stade II et III</u>	p.51
M.37	<u>Mélanome muqueux du tractus génital féminin</u>	p.52
M.38	<u>Mélanome vulvaire résécable</u>	p.53
M.39	<u>Mélanome vaginal résécable</u>	p.54
M.40	<u>Mélanome du col utérin résécable</u>	p.55
M.41	<u>Mélanome muqueux du tractus génital féminin non résécable</u>	p.56
M.42	<u>Surveillance mélanomes uvéaux localisés</u>	p.57
M.43	<u>Mélanomes uvéaux localisés</u>	p.58
M.44	<u>Mélanomes uvéaux avancés / M+</u>	p.59

TUMEURS DE MERKEL

C.1	<u>Lésion suspecte de carcinome à cellules de Merkel</u>	p.60
C.2	<u>Carcinome à cellules de Merkel de stade I ou II opérable</u>	p.61
C.3	<u>Carcinome à cellules de Merkel de stade I ou II non opérable</u>	p.62
C.4	<u>Carcinome à cellules de Merkel de stade III</u>	p.63
C.5	<u>Carcinome à cellules de Merkel de stade IV</u>	p.64

CARCINOME BASOCELLULAIRE

B.1	<u>Lésion suspecte de carcinome basocellulaire</u>	p.65
B.2	<u>Carcinome basocellulaire de bon pronostic</u>	p.66
B.3	<u>Carcinome basocellulaire de pronostic intermédiaire ou mauvais et opérable</u>	p.67
B.4	<u>Carcinome basocellulaire de pronostic intermédiaire et inopérable</u>	p.68
B.5	<u>Carcinome basocellulaire de mauvais pronostic et inopérable</u>	p.69
B.6	<u>Carcinome basocellulaire en L2</u>	p.70

CARCINOME EPIDERMOÏDE CUTANE

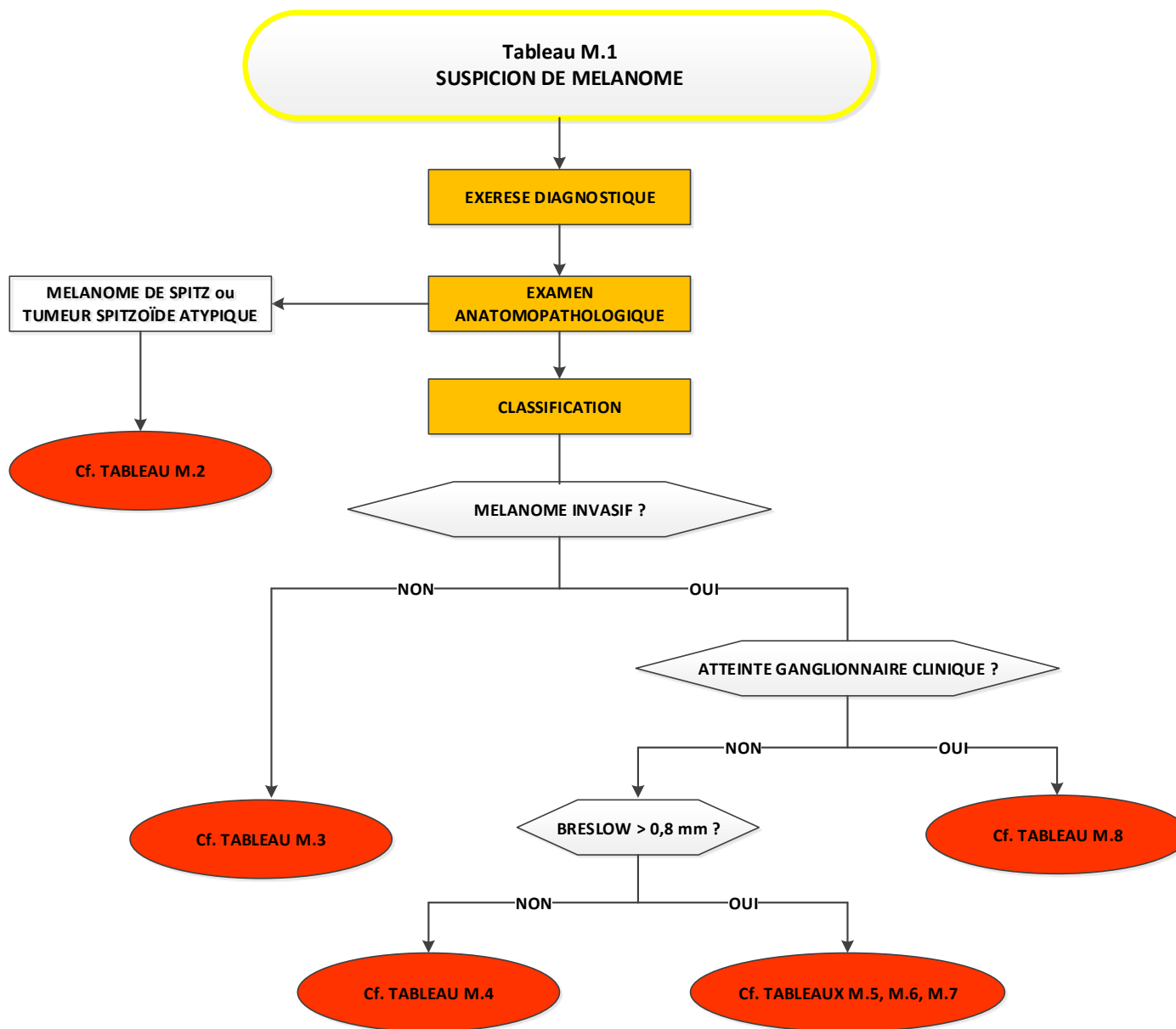
S.1	<u>Maladie de Bowen</u>	p.71
S.2	<u>Keratoacanthome</u>	p.72
S.3	<u>Carcinome épidermoïde cutané sans critère clinique de mauvais pronostic (gpe I)</u>	p.73
S.4	<u>Carcinome épidermoïde cutané avec critère(s) clinique(s) et/ou histologique(s) de mauvais pronostic (gpe II)</u>	p.74
S.5	<u>Carcinome épidermoïde cutané inopérable ou avec reliquat tumoral après chirurgie et reprise impossible</u>	p.75
S.6	<u>Carcinome épidermoïde cutané avec atteinte ganglionnaire, en transit et/ou métastatique</u>	p.76

DERMATOFIBROSARCOME

D.1	<u>Sarcomes cutanés (superficiels) susaponévrotiques</u>	p.77
D.2	<u>Dermatofibrosarcome opérable d'emblée</u>	p.78
D.3	<u>Dermatofibroscarome non opérable d'emblée</u>	p.79

CARCINOME ANNEXIEL

A.1	<u>Carcinome annexiel à différenciation folliculaire</u>	p.80
A.2	<u>Carcinome annexiel à différenciation sébacée</u>	p.81
A.3	<u>Carcinome annexiel à différenciation apocrine</u>	p.82
A.4	<u>Carcinome annexiel à différenciation éccrine hors carcinome microkystique</u>	p.83
A.5	<u>Carcinome annexiel à différenciation éccrine à type de carcinome microkystique</u>	p.84



**Critères suspects
anatomopathologiques :**

- Taille > 10 mm
- Atteinte hypoderme
- Asymétrie / Irrégulier
- Ulcération
- > 6 mitoses/mm² et/ou mitoses profondes
- Ki67 > 15 %
- Amas cohésifs profonds
- Migrations étendues

**Tableau M.2
MELANOME de SPITZ et TUMEUR SPITZOIDE ATYPIQUE**

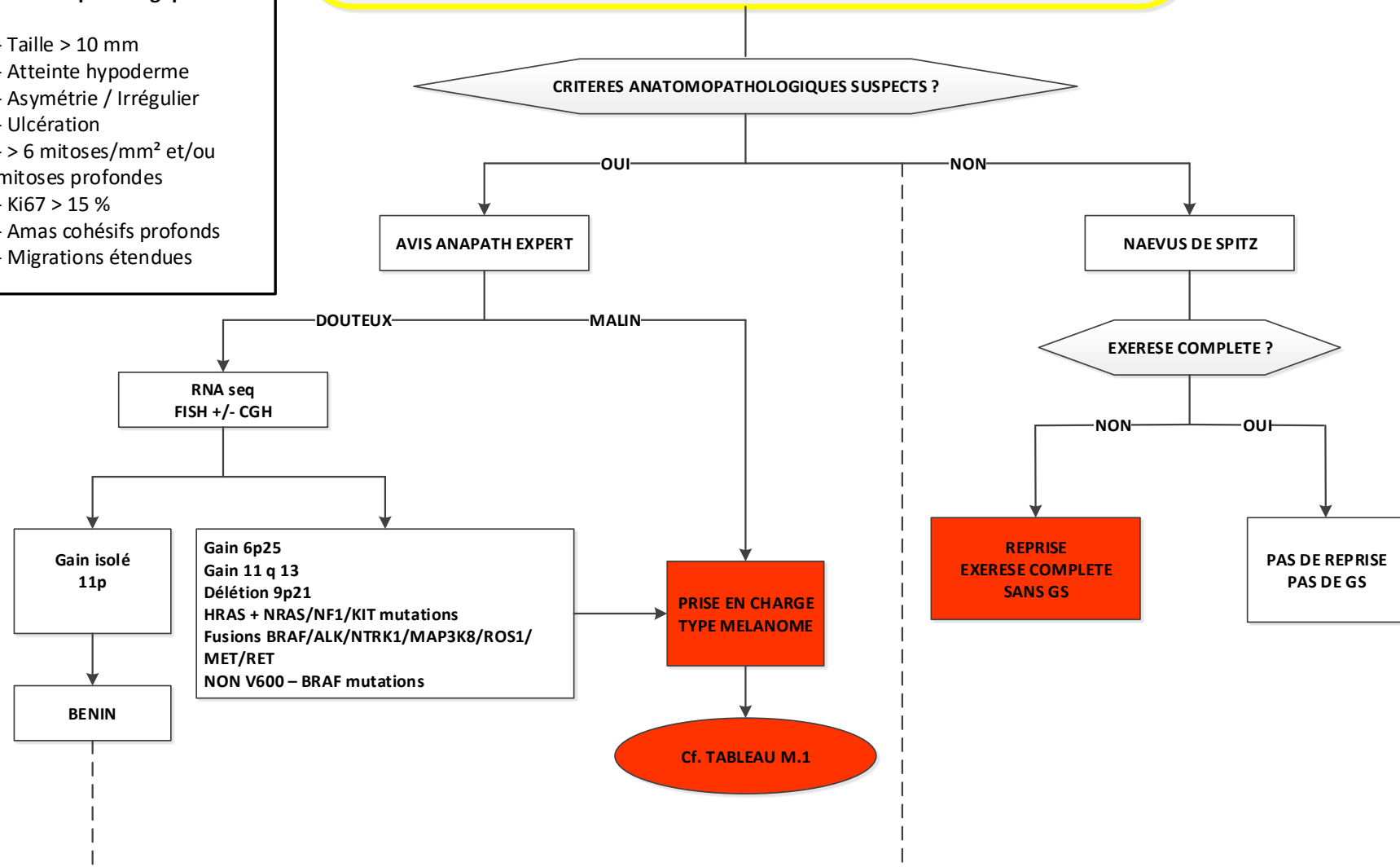


Tableau M.3
TRAITEMENT D'UN MELANOME IN SITU

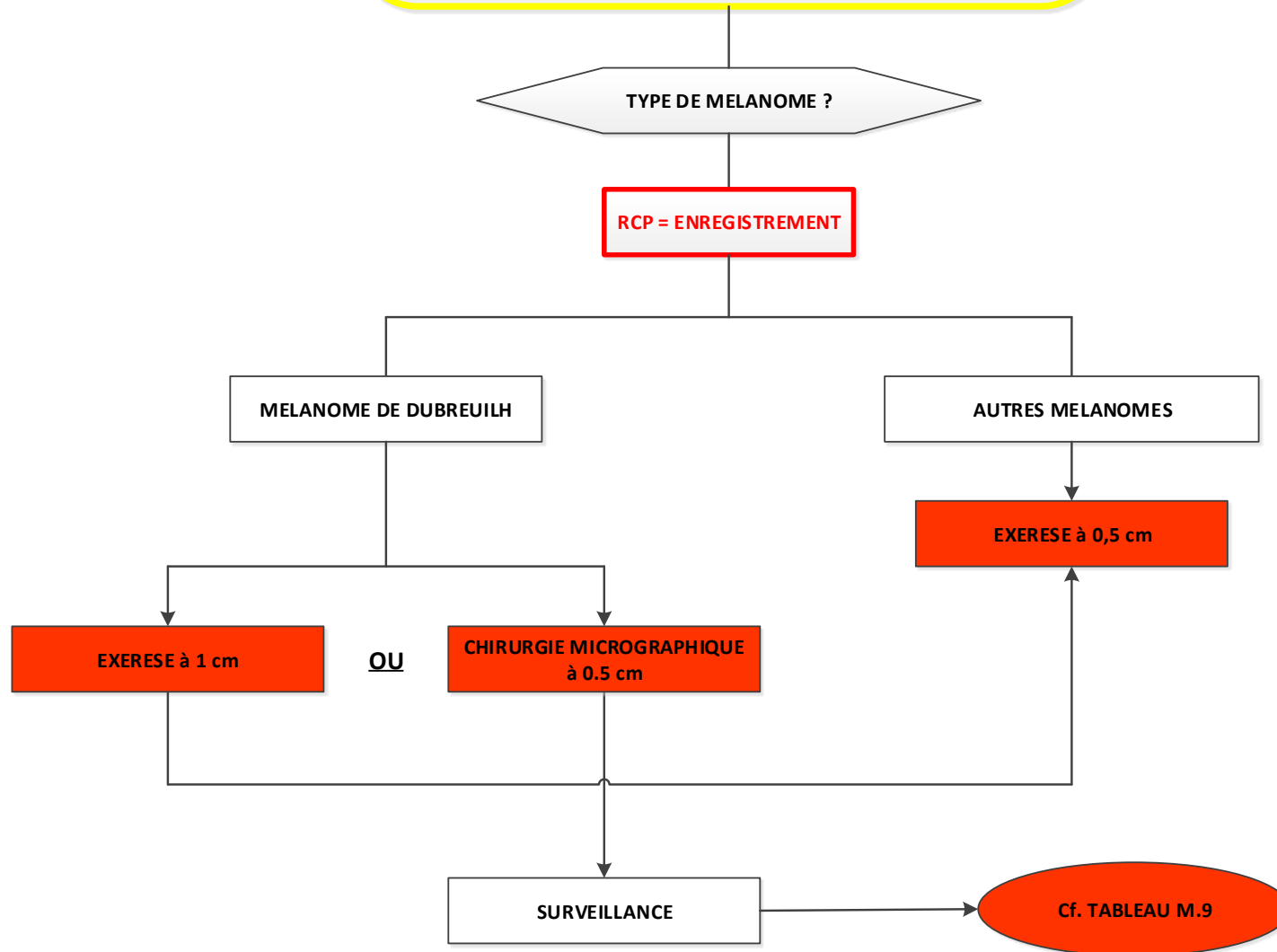


Tableau M.4
TRAITEMENT D'UN MELANOME INVASIF D'INDICE DE BRESLOW INFERIEUR OU
EGAL A 0,8 MM SANS ATTEINTE GANGLIONNAIRE CLINIQUE

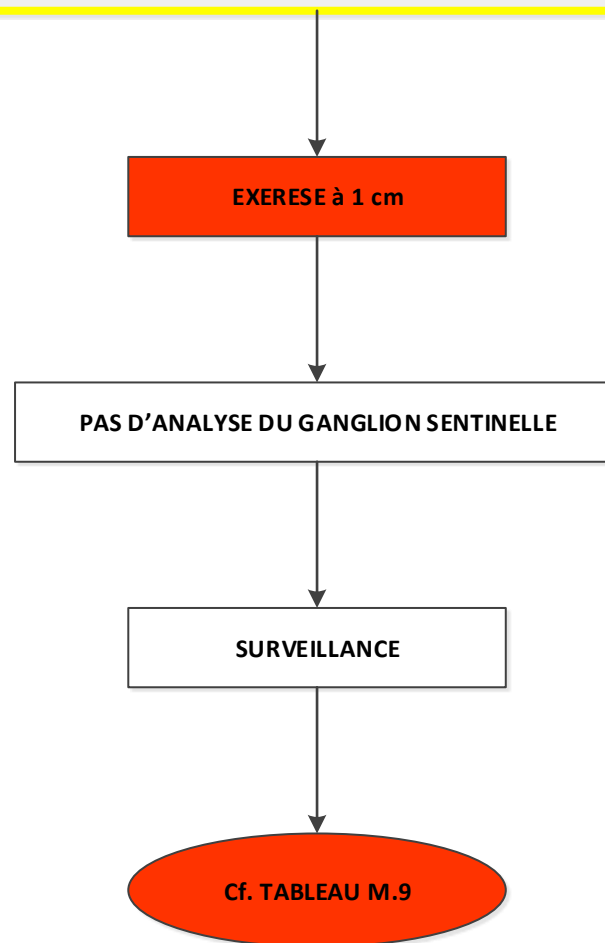


Tableau M.5
BILAN INITIAL ET TRAITEMENT D'UN MELANOME D'INDICE DE BRESLOW SUPERIEUR à 0,8 mm,
INFERIEUR OU EGAL à 1 mm ET SANS ATTEINTE GANGLIONNAIRE CLINIQUE

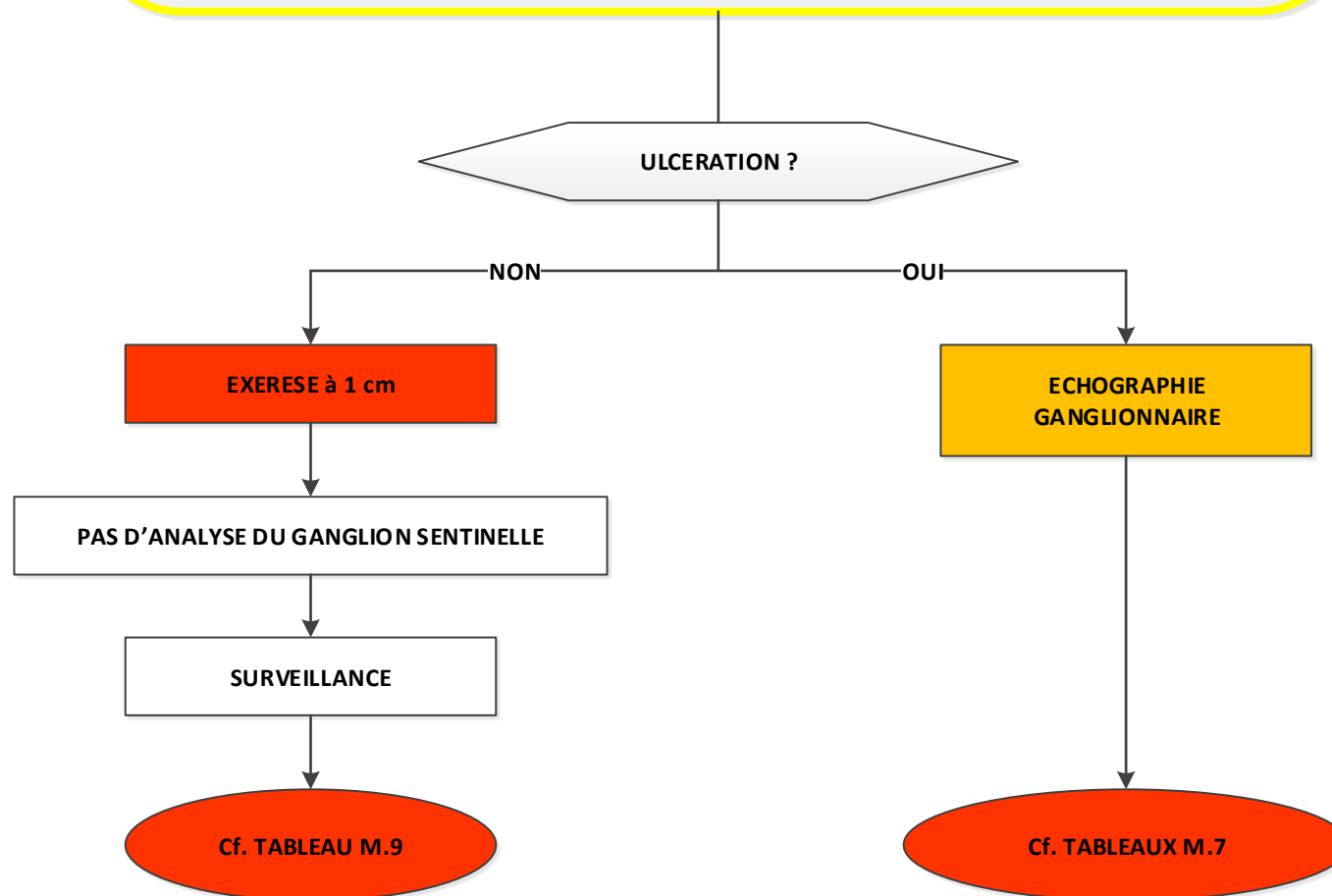


Tableau M.6
BILAN INITIAL D'UN MELANOME D'INDICE DE BRESLOW SUPERIEUR à 1 mm
SANS ATTEINTE GANGLIONNAIRE CLINIQUE

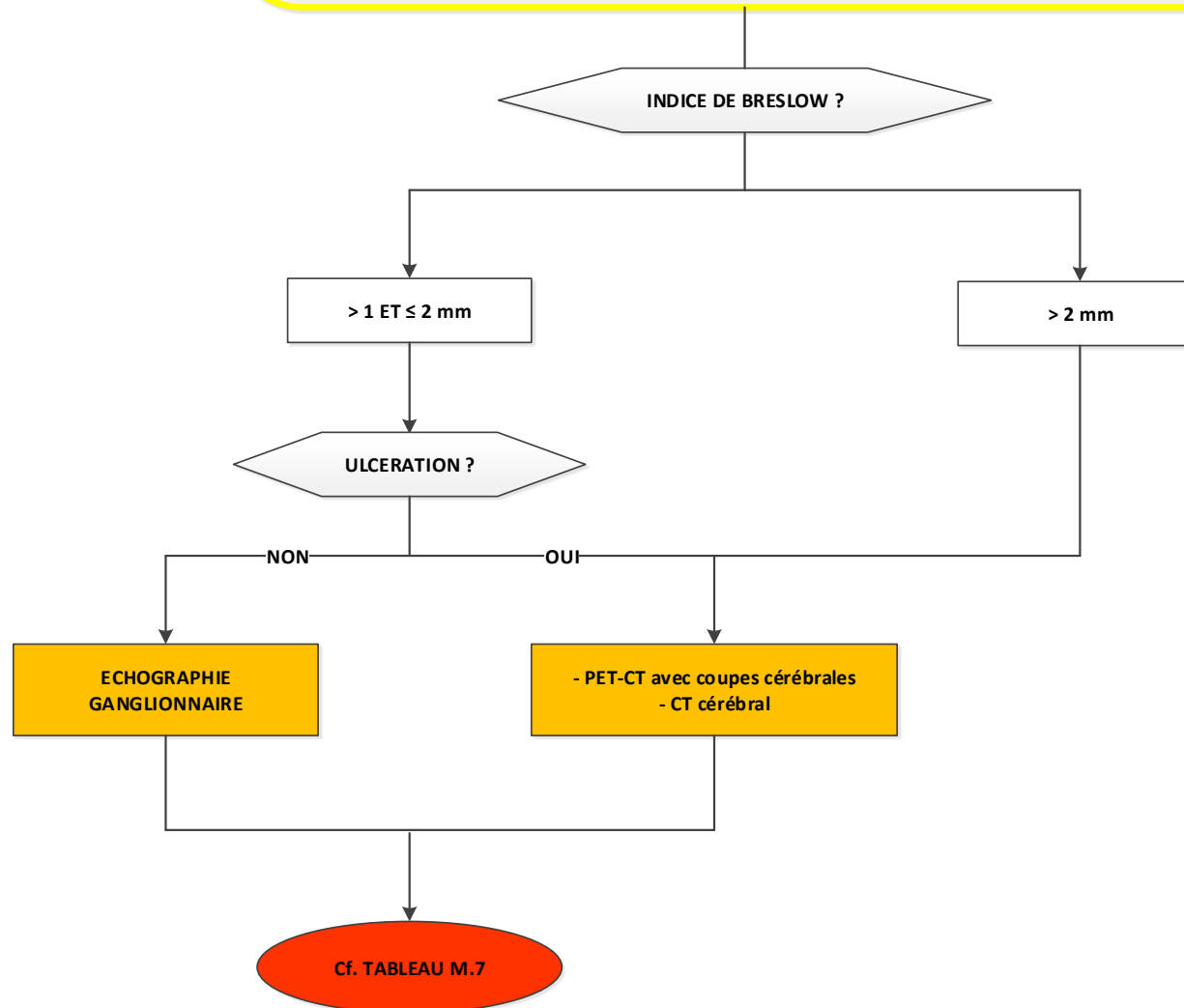


Tableau M.7
MELANOME SANS ATTEINTE GANGLIONNAIRE D'INDICE DE BRESLOW SUPERIEUR
OU EGAL à 0.8 mm ET ULCERE OU SUPERIEUR OU EGAL à 1 mm

EXERESE CHIRURGICALE
ANALYSE DU GANGLION SENTINELLE SI ADJUVANT ENVISAGEABLE

GS POSITIF ≥ 1 mm ?

OUI

NON

PAS DE CURAGE *

PAS DE CURAGE

GENOTYPAGE ?

SURVEILLANCE

BRAF SAUVAGE

BRAF MUTE

RCP

ANTI-PD-1
ADJUVANT*

DABRAFENIB +
TRAMETINIB
ADJUVANT*

OU

ANTI-PD-1
ADJUVANT*

Cf. TABLEAU M.9

* optionnel si :

- Rupture capsulaire +
- Envahissement majeur du GS (+ 10 mm)
- ≥ 3 GS +

* option si IIIA : GS < 1 mm

Tableau M.8
MELANOME AVEC ATTEINTE GANGLIONNAIRE MACROSCOPIQUE ISOLEE

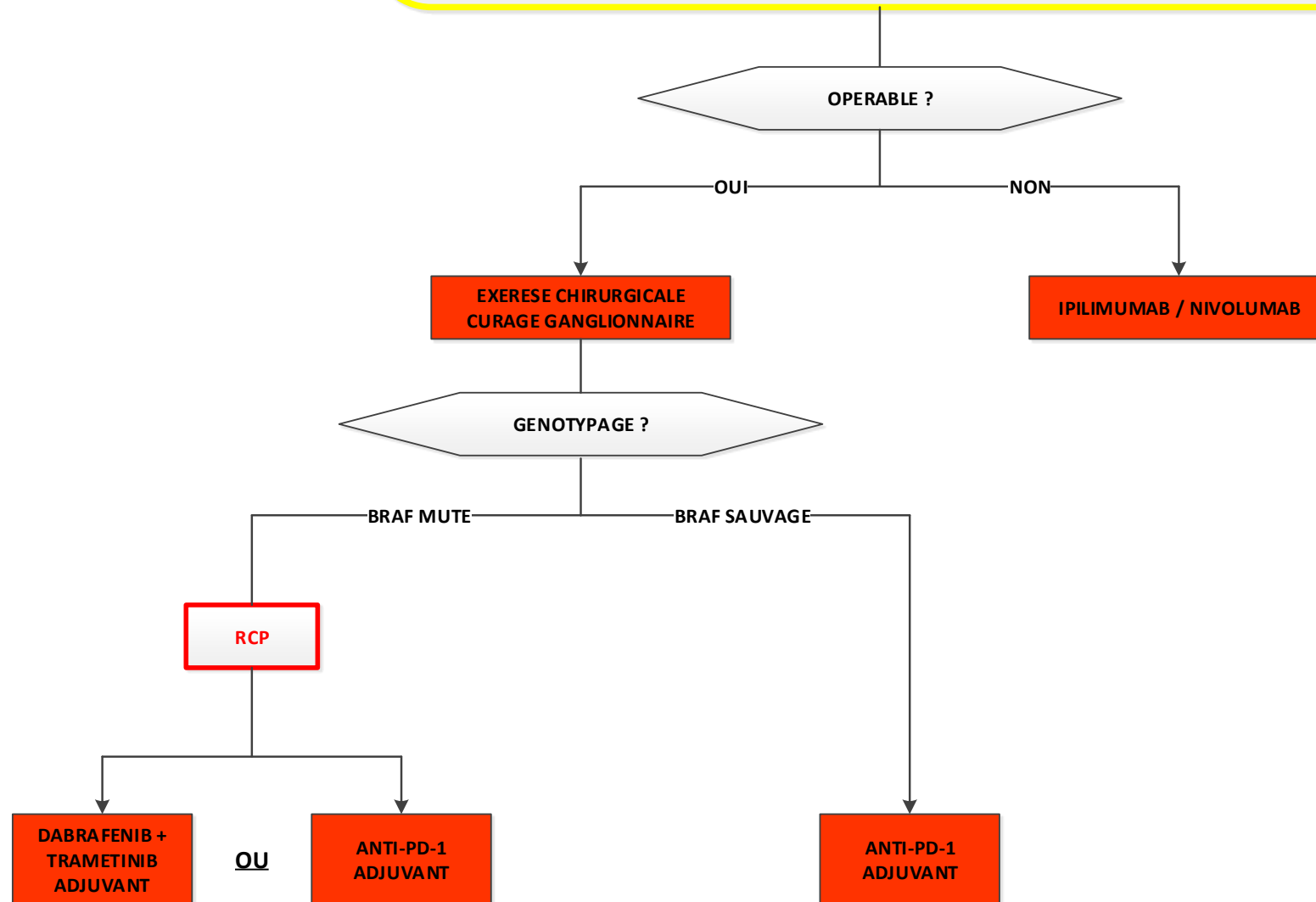


Tableau M.9
SURVEILLANCE D'UN MELANOME APRES TRAITEMENT INITIAL

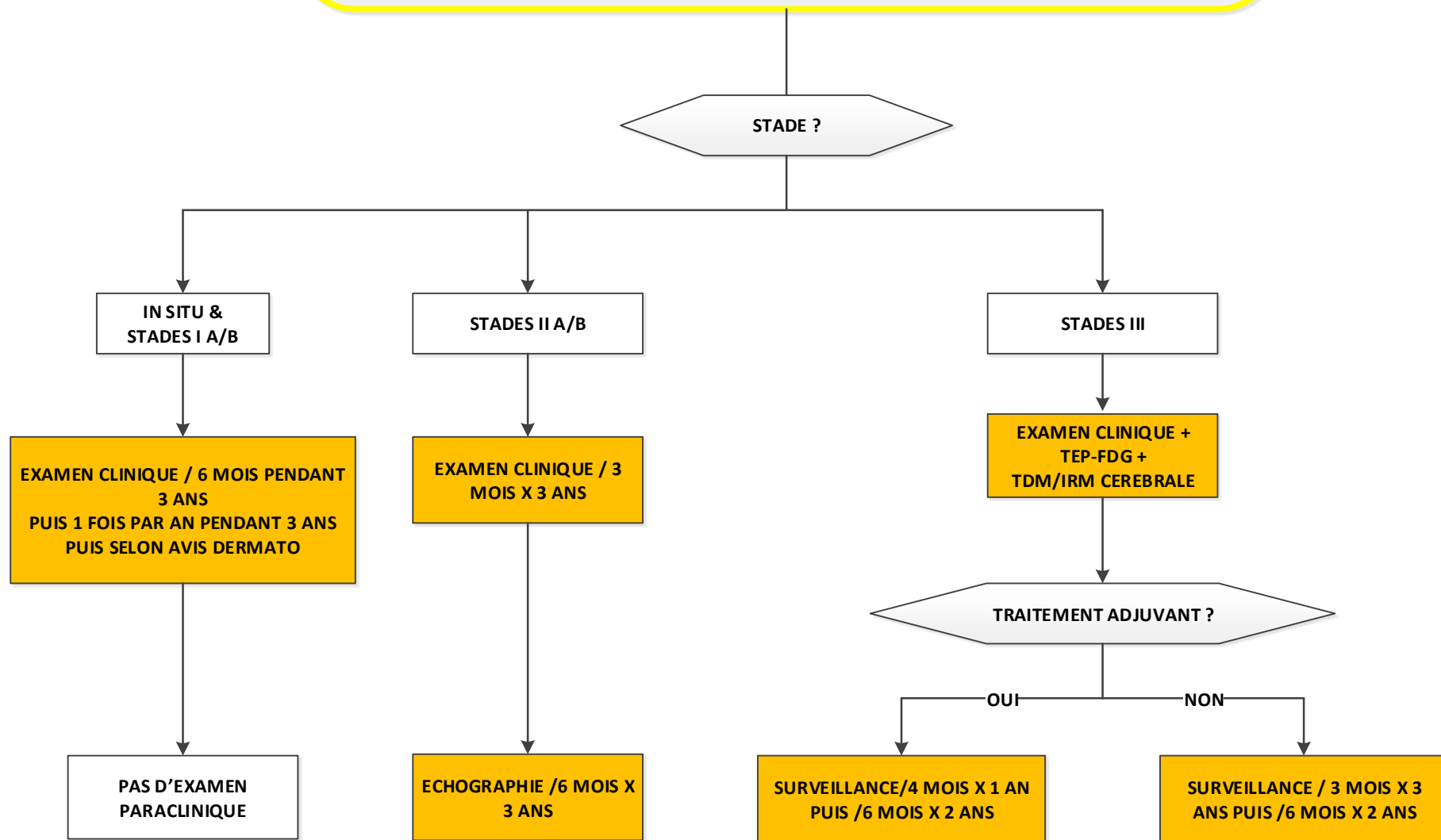


Tableau M.10
RECIDIVE LOCALE D'UN MELANOME

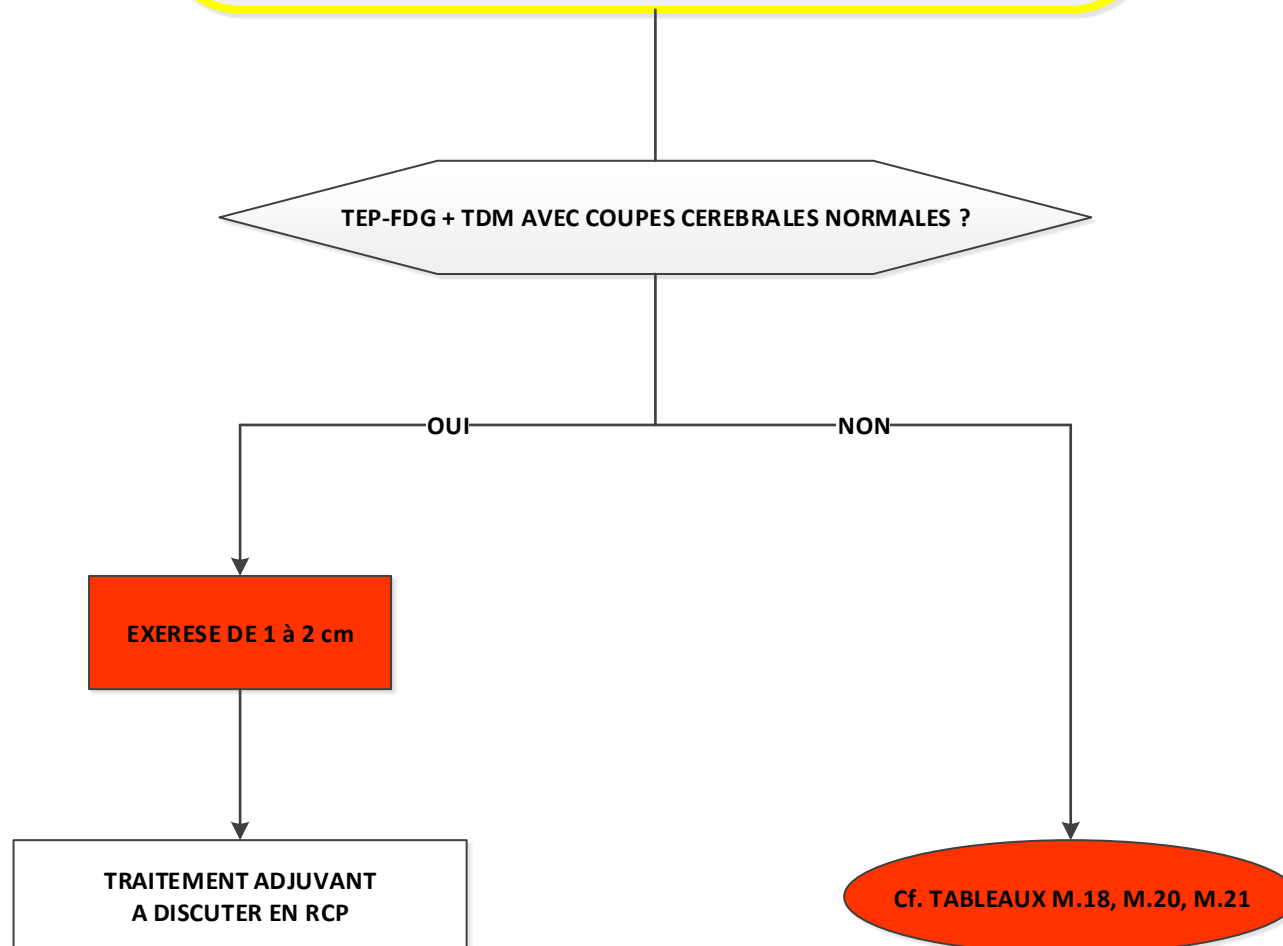


Tableau M.11
RECIDIVE GANGLIONNAIRE D'UN MELANOME

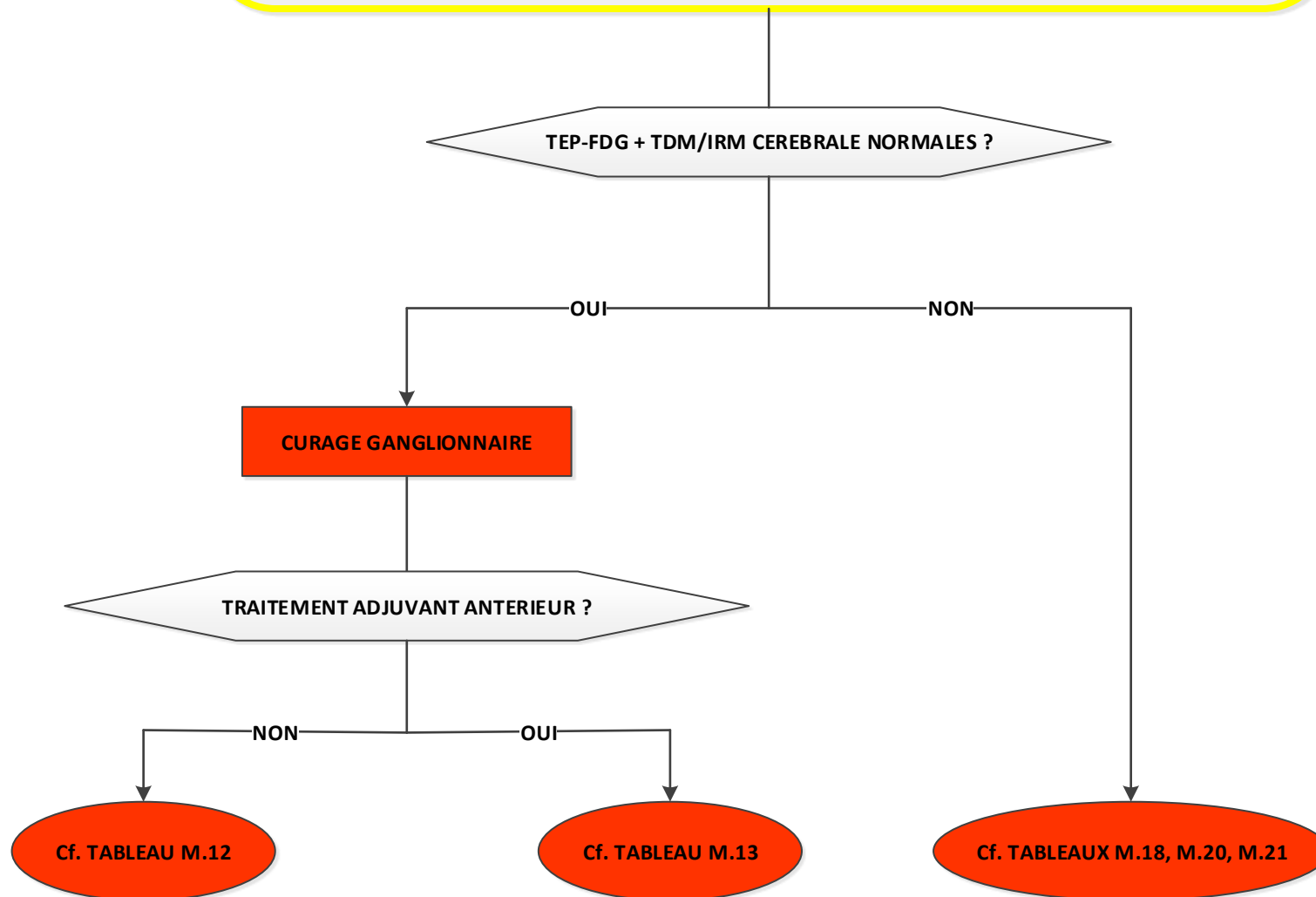


Tableau M.12
RECIDIVE GANGLIONNAIRE ISOLEE OU EN TRANSIT D'UN MELANOME
APRES CURAGE GANGLIONNAIRE
ET SANS TRAITEMENT ADJUVANT ANTERIEUR

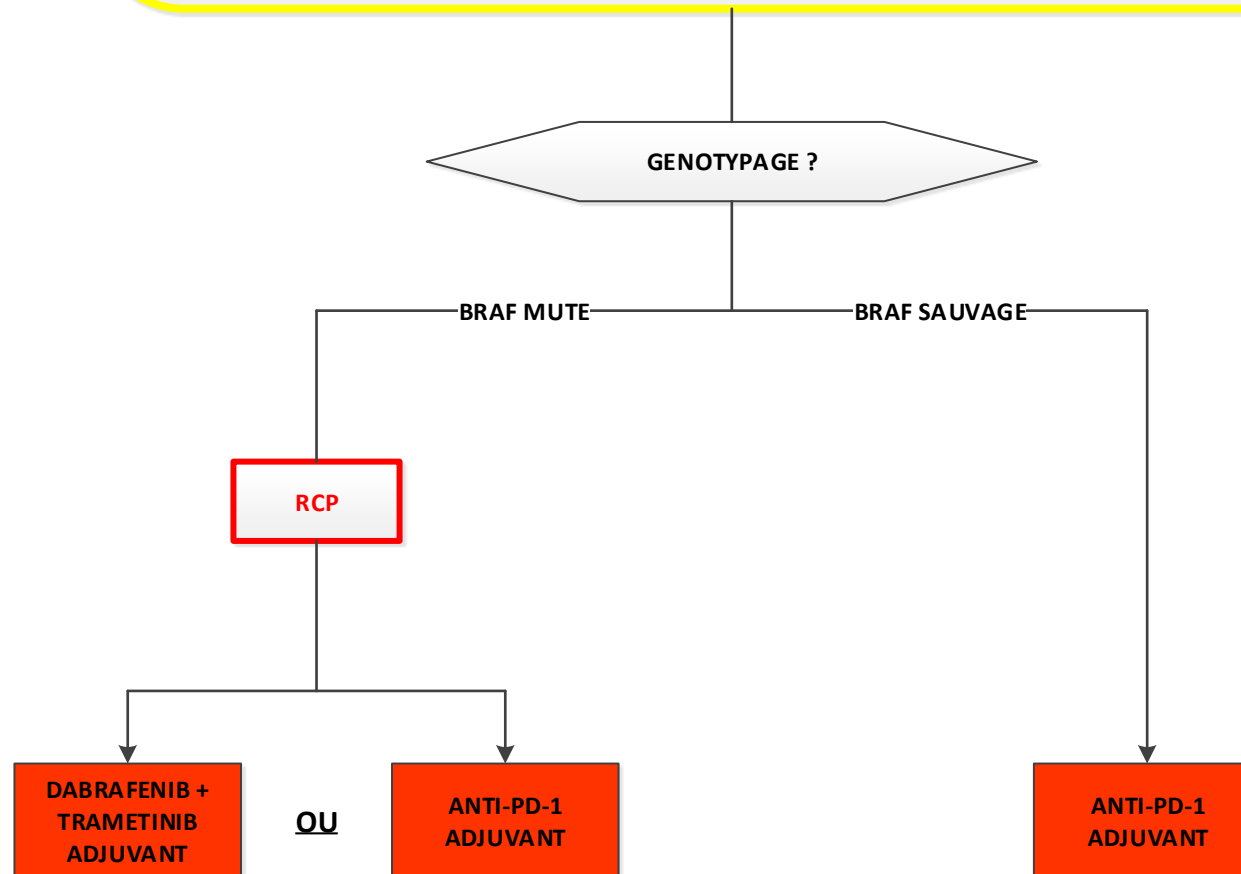


Tableau M.13
RECIDIVE GANGLIONNAIRE OU EN TRANSIT D'UN MELANOME APRES CURAGE GANGLIONNAIRE
ET AVEC TRAITEMENT ADJUVANT ANTERIEUR

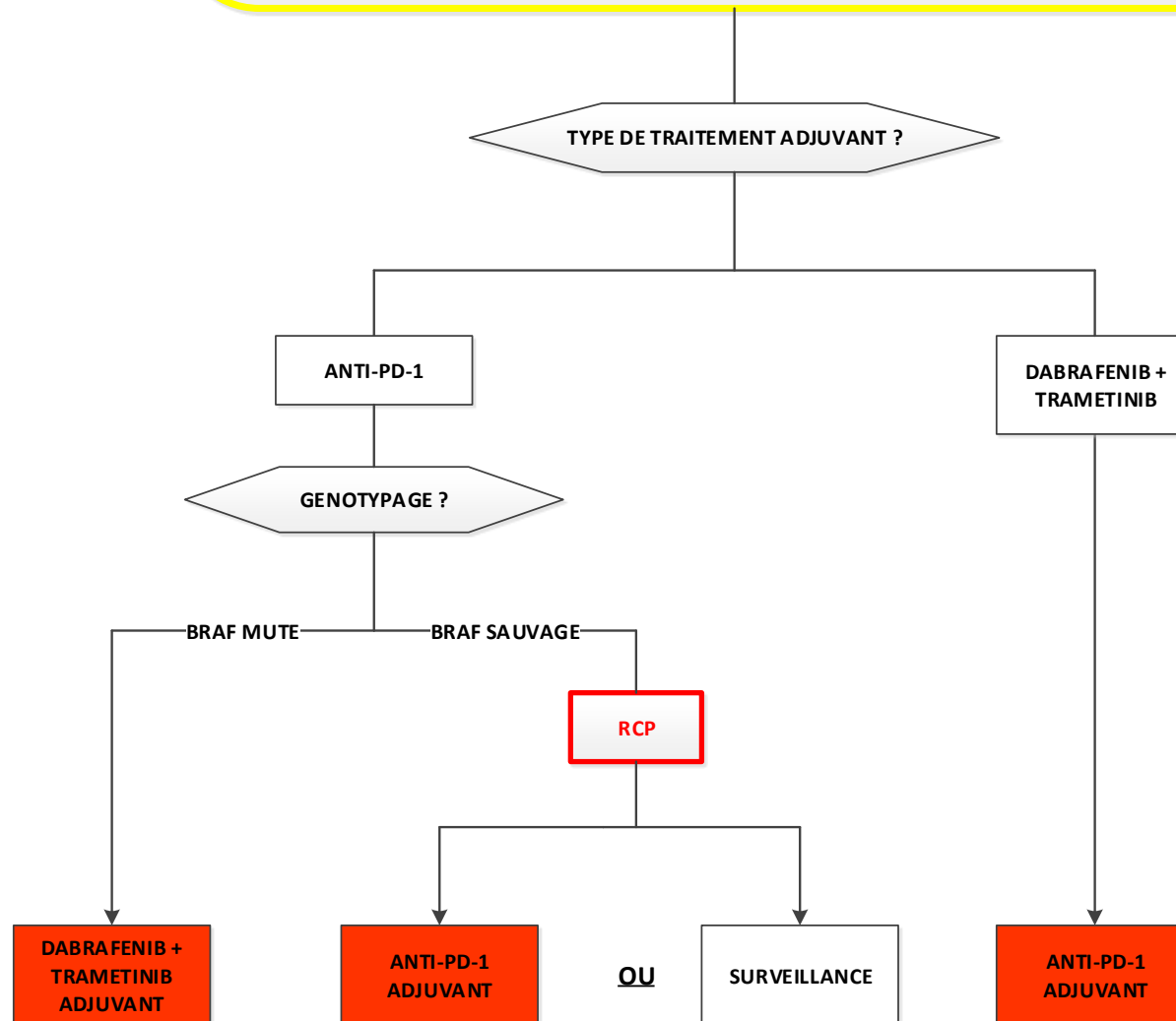


Tableau M.14
RECIDIVE METASTATIQUE EN TRANSIT D'UN MELANOME

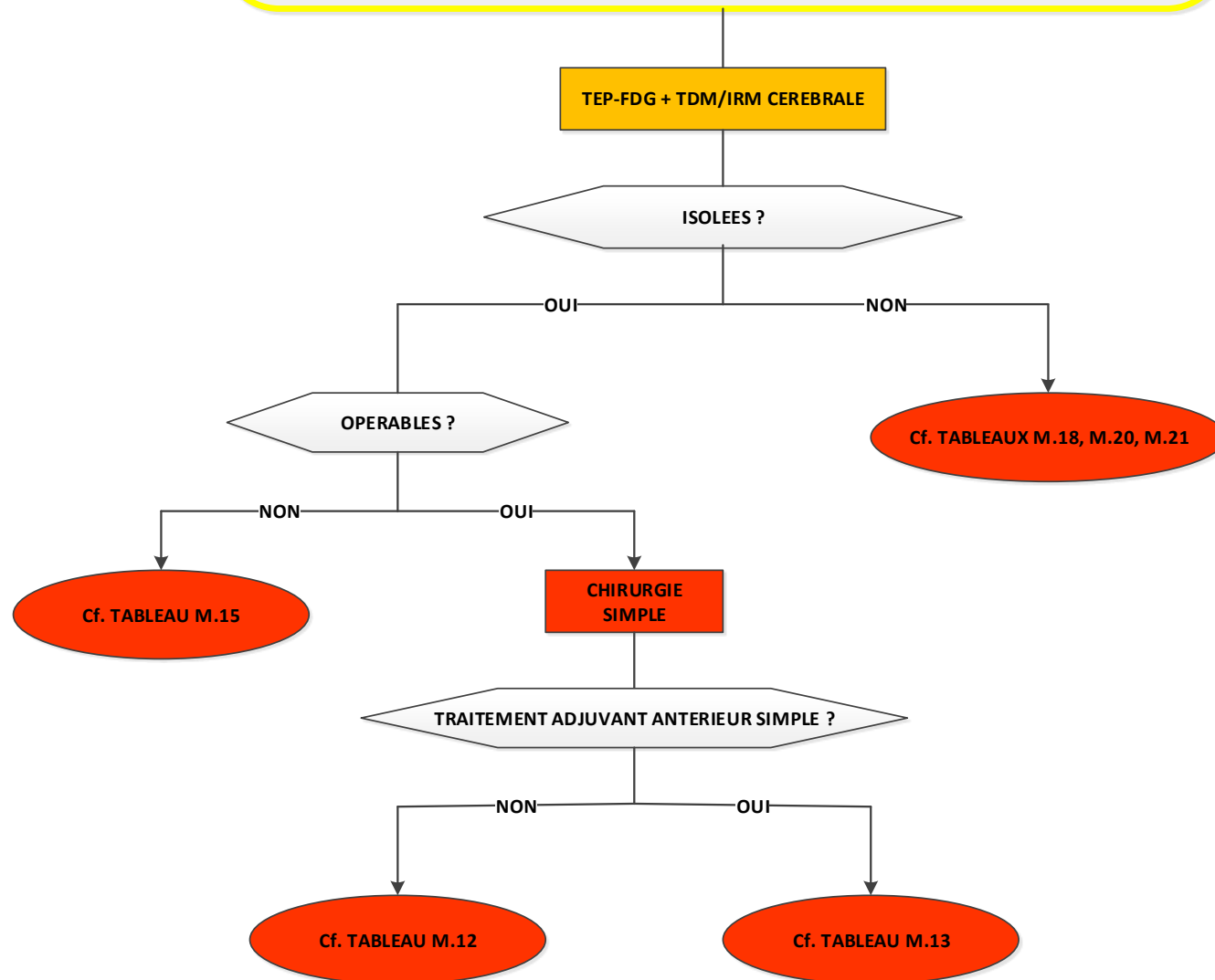


Tableau M.15
TRAITEMENT DE 1ère INTENTION D'UN MELANOME
AVEC METASTASES EN TRANSIT ISOLEES ET INOPERABLES

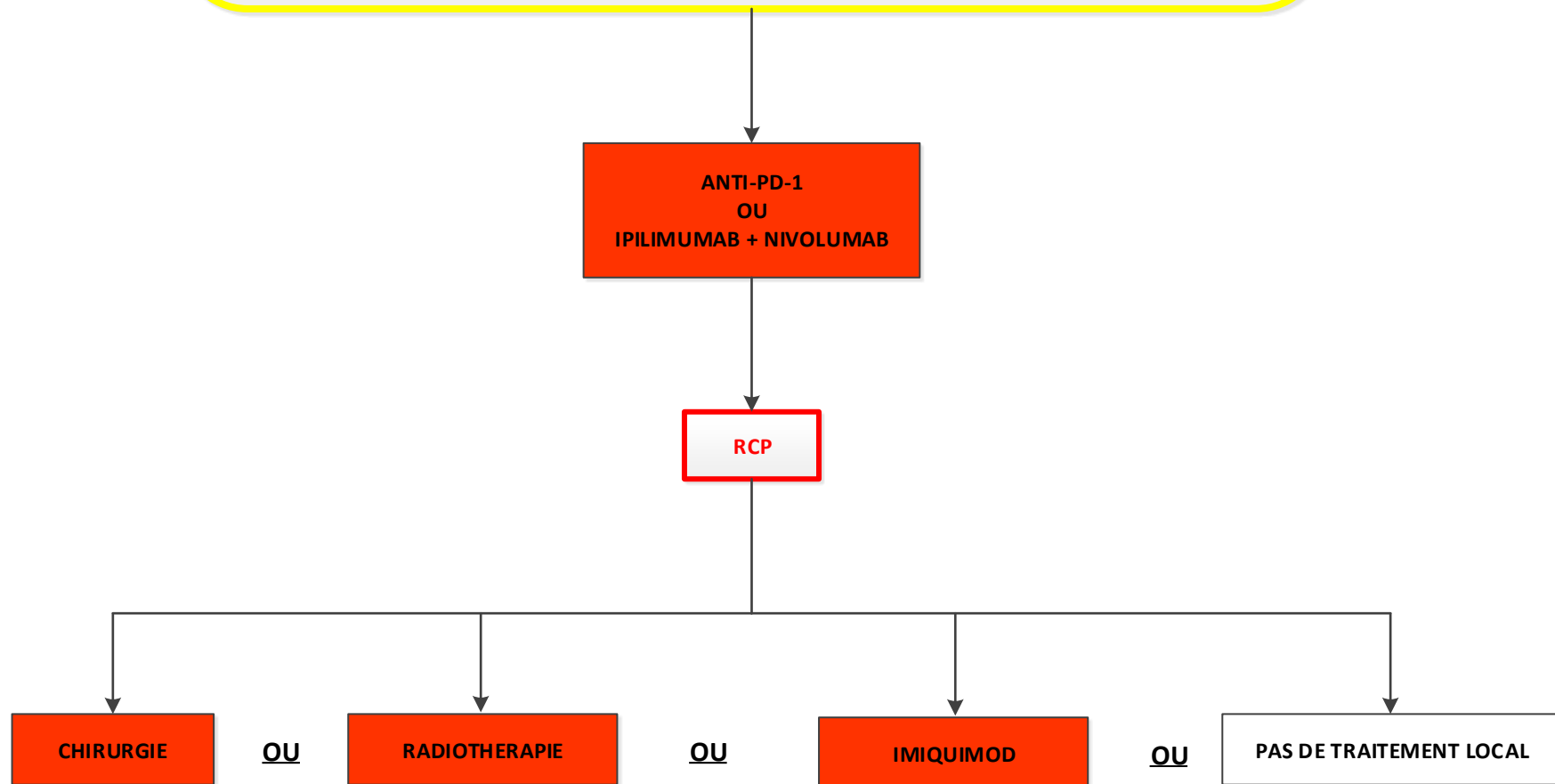
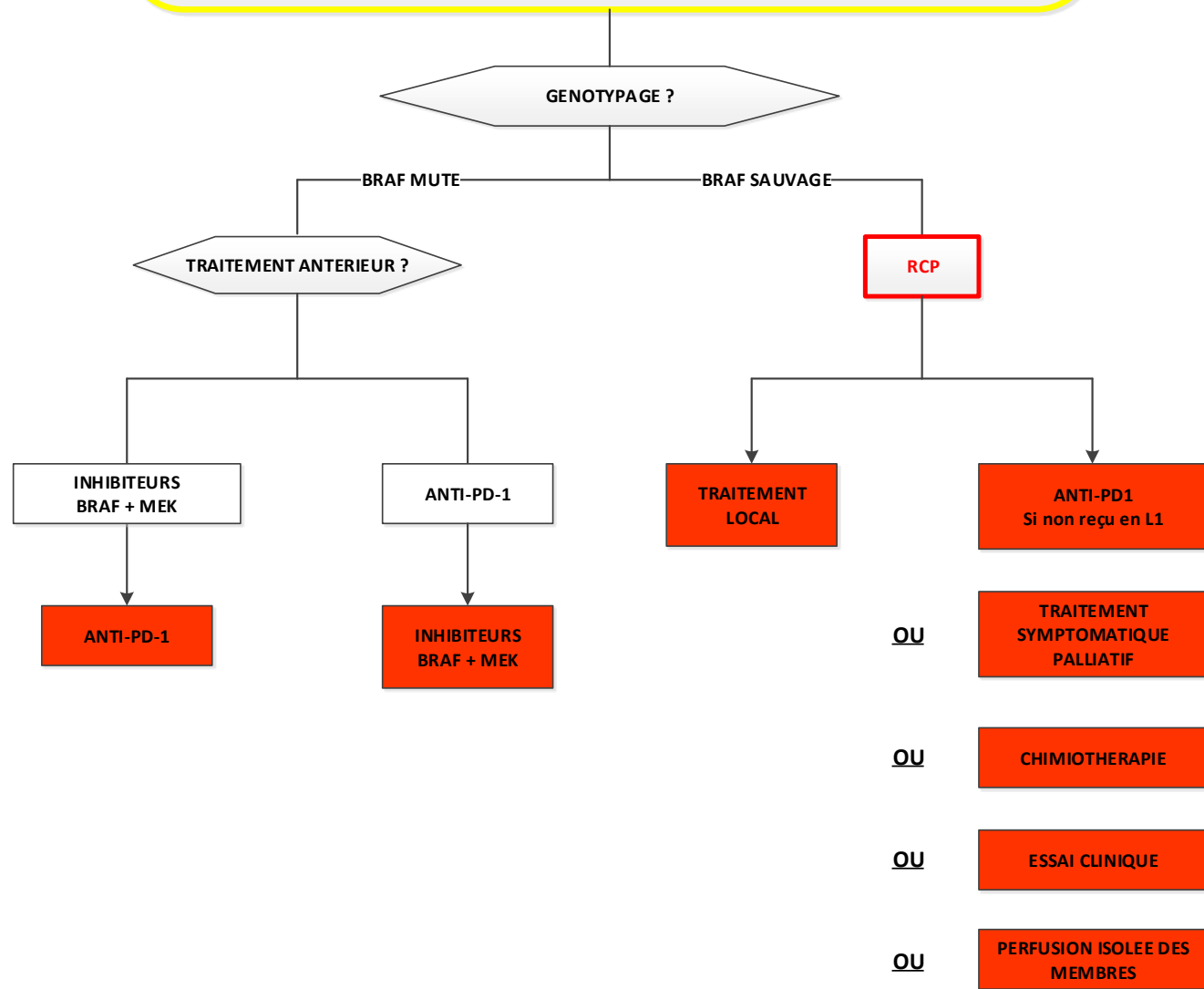


Tableau M.16
TRAITEMENT DE 2ème INTENTION D'UN MELANOME AVEC METASTASES EN TRANSIT ISOLEES ET INOPERABLES



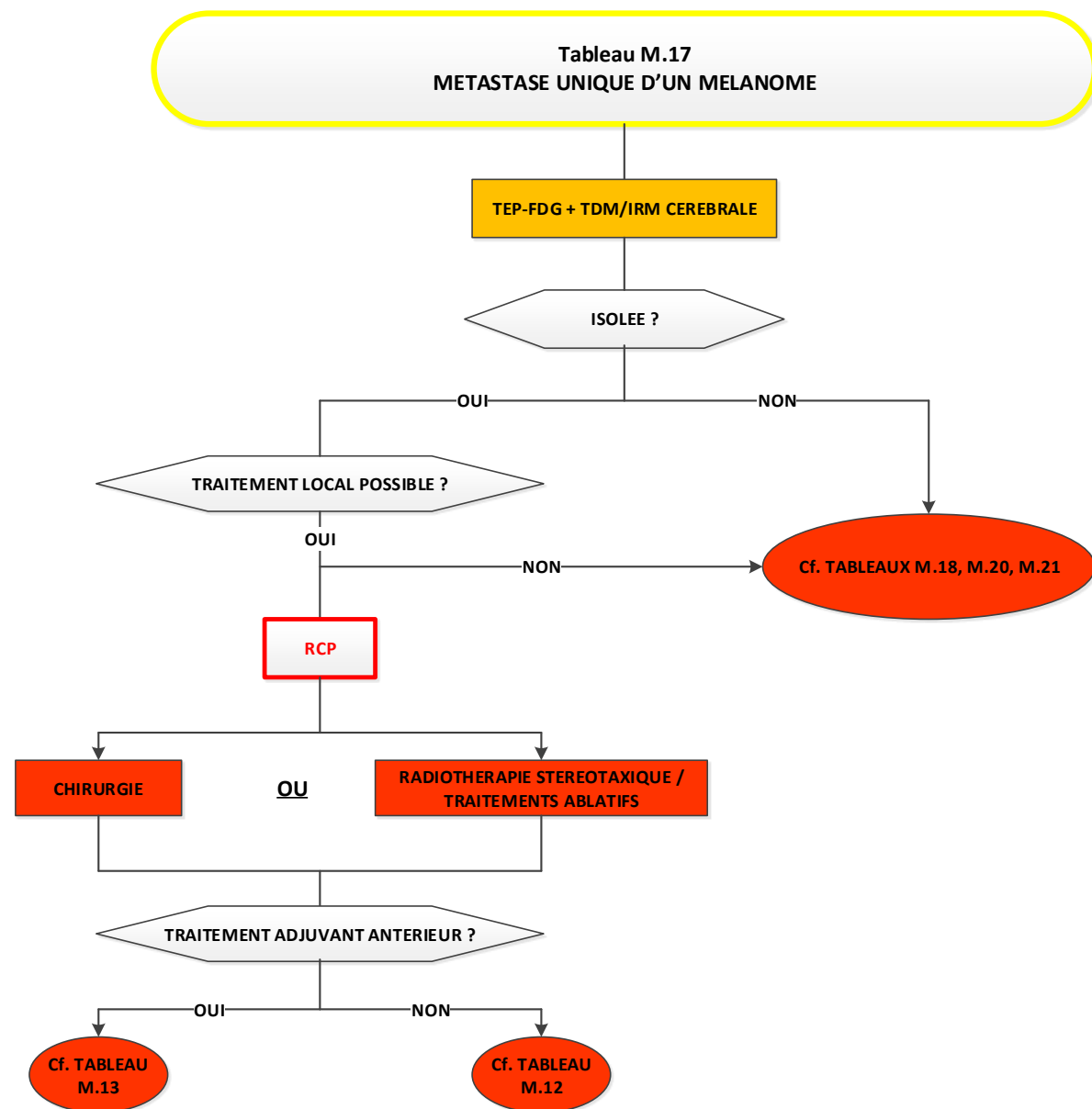


Tableau M.18
TRAITEMENT DE 1ère INTENTION D'UN MELANOME METASTATIQUE SANS TRAITEMENT
ADJUVANT ANTERIEUR

*** Mélanome indolent :**

- < 3 sites MH
- < 3 MH par site
- LDH < 2 N
- PS = 0 ou 1
- asymptomatique
- pas de MH cérébrales
- cinétique lente* sur 2 imageries successives (*appréciée par un Oncodermatologue)

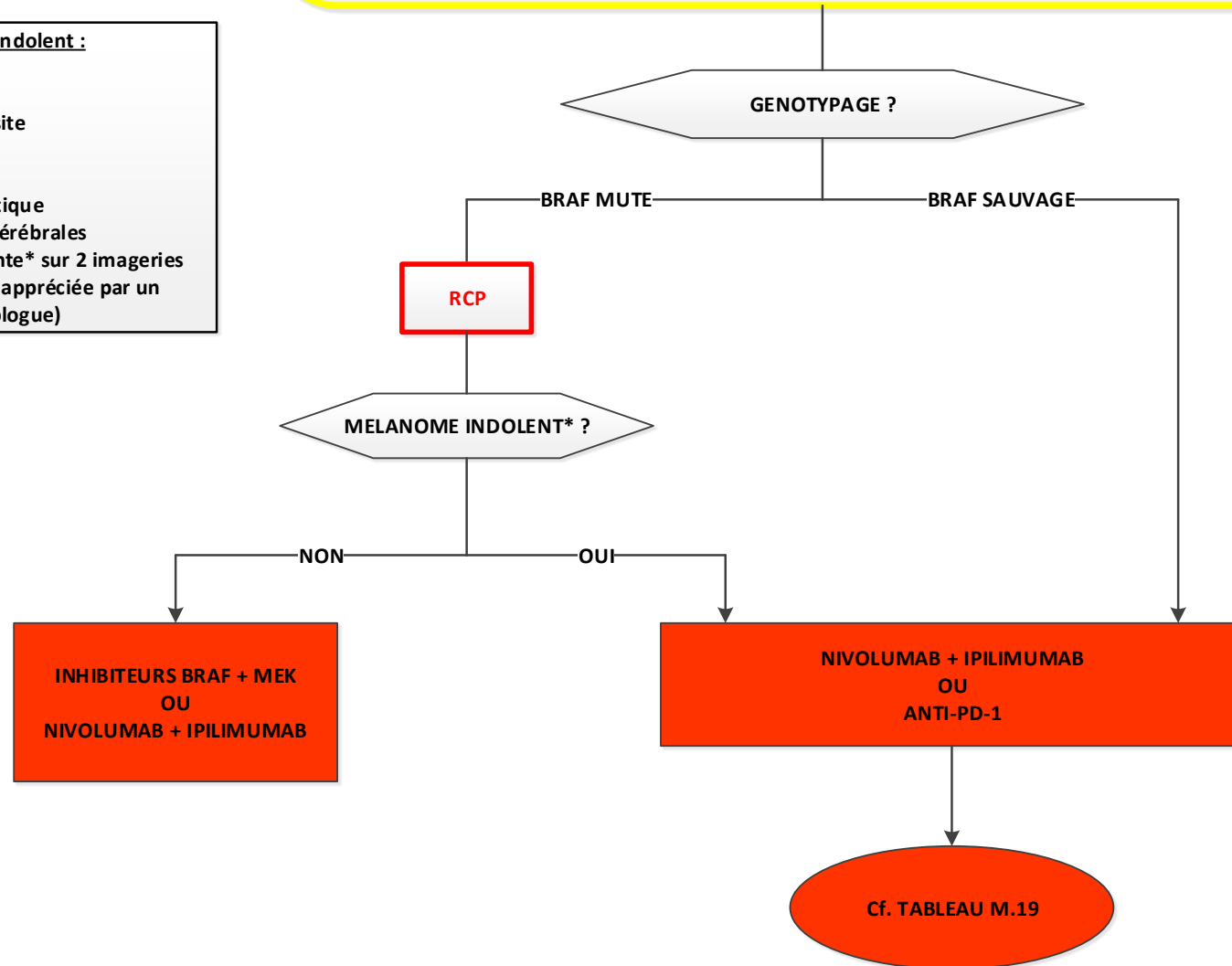


Tableau M.19
TRAITEMENT DE 1ère INTENTION D'UN MELANOME METASTATIQUE PAR ANTI-PD-1

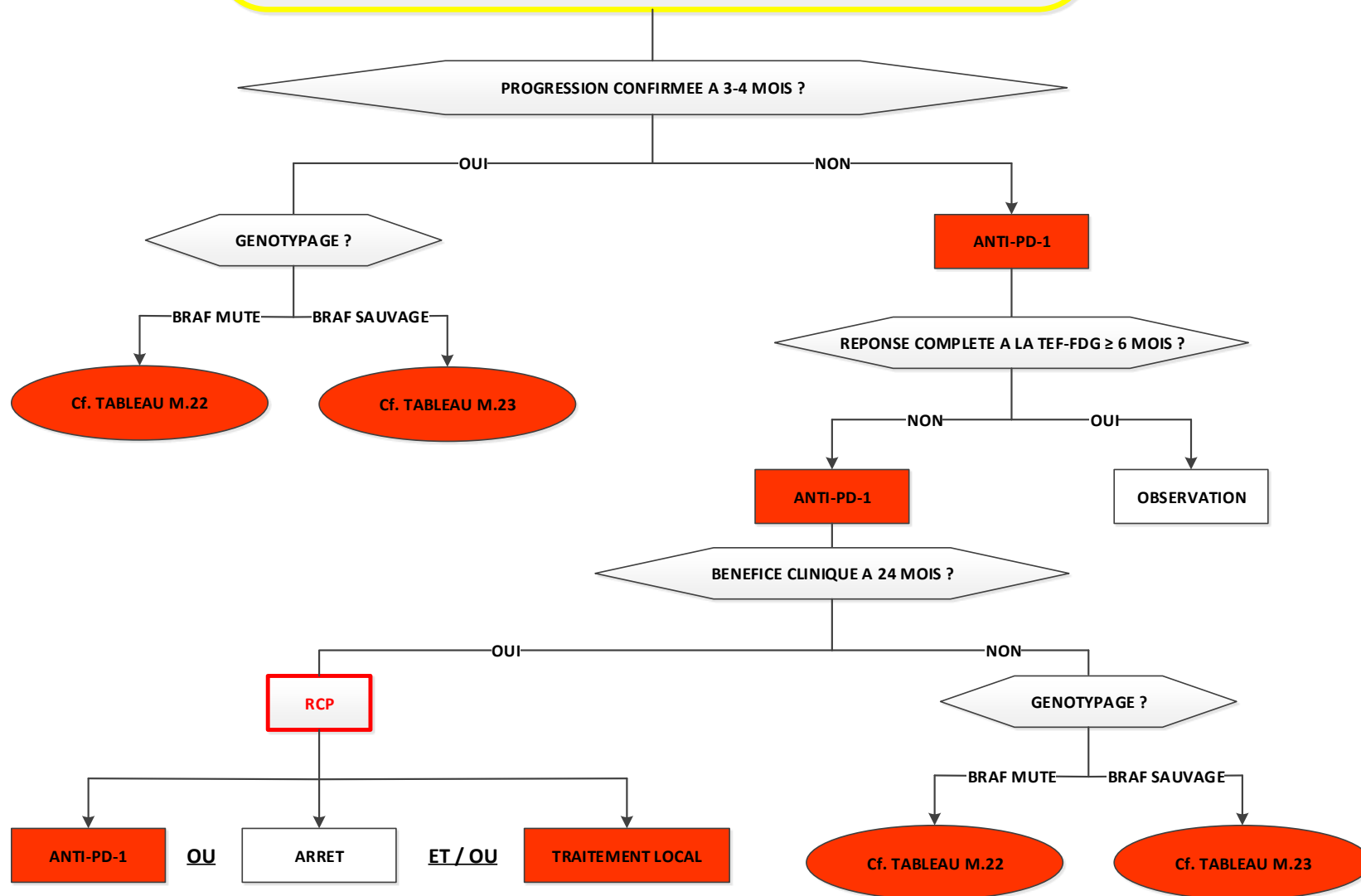


Tableau M.20
TRAITEMENT DE 1ère INTENTION D'UN MELANOME METASTATIQUE BRAF MUTE AVEC
TRAITEMENT ADJUVANT ANTERIEUR

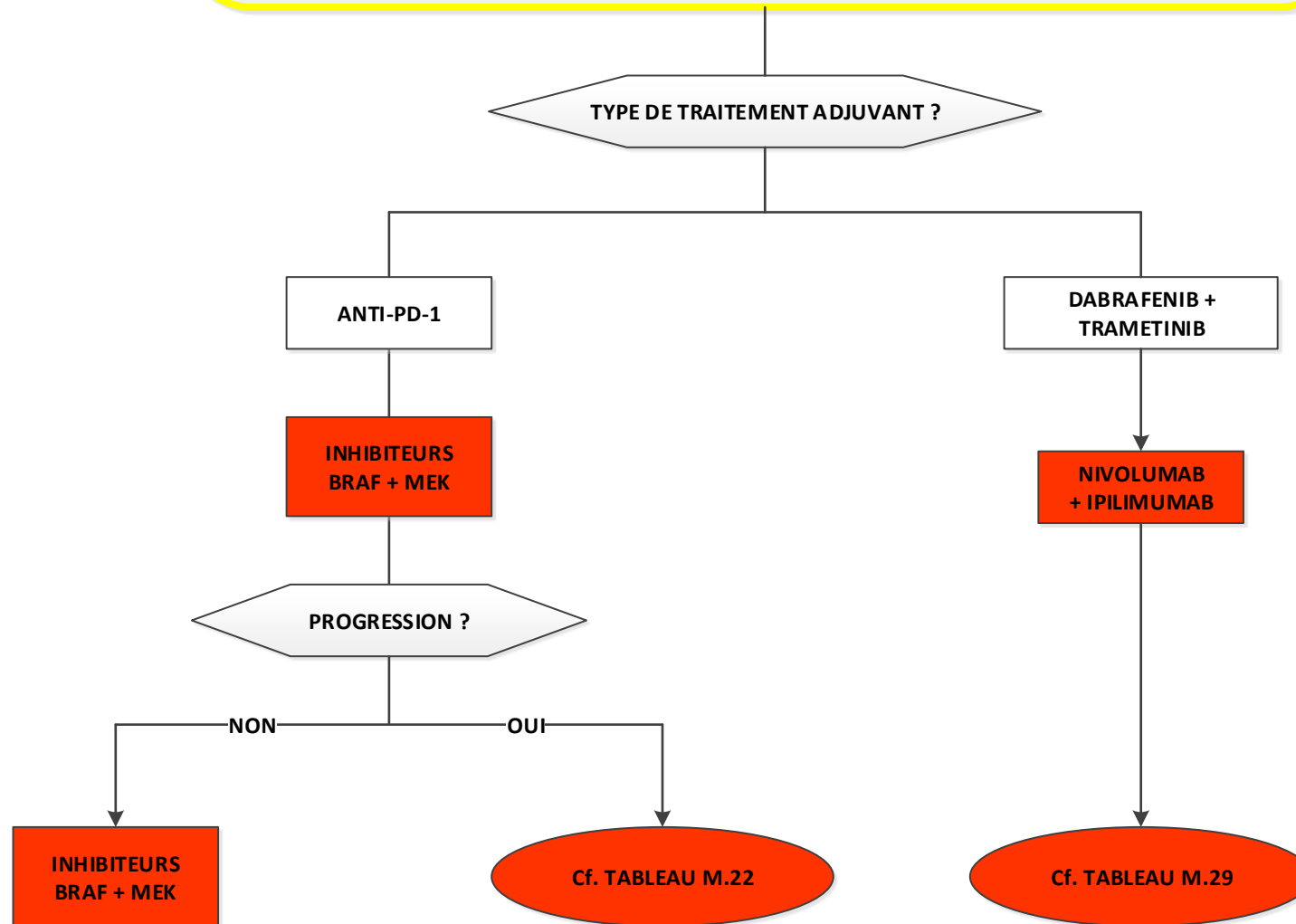


Tableau M.21
TRAITEMENT DE 1ère INTENTION D'UN MELANOME METASTATIQUE BRAF SAUVAGE
AVEC TRAITEMENT ADJUVANT ANTERIEUR

**NIVOLUMAB
+ IPILIMUMAB**

Cf. TABLEAU M.29

Tableau M.22
TRAITEMENT DE 2ème INTENTION D'UN MELANOME METASTATIQUE BRAF MUTE

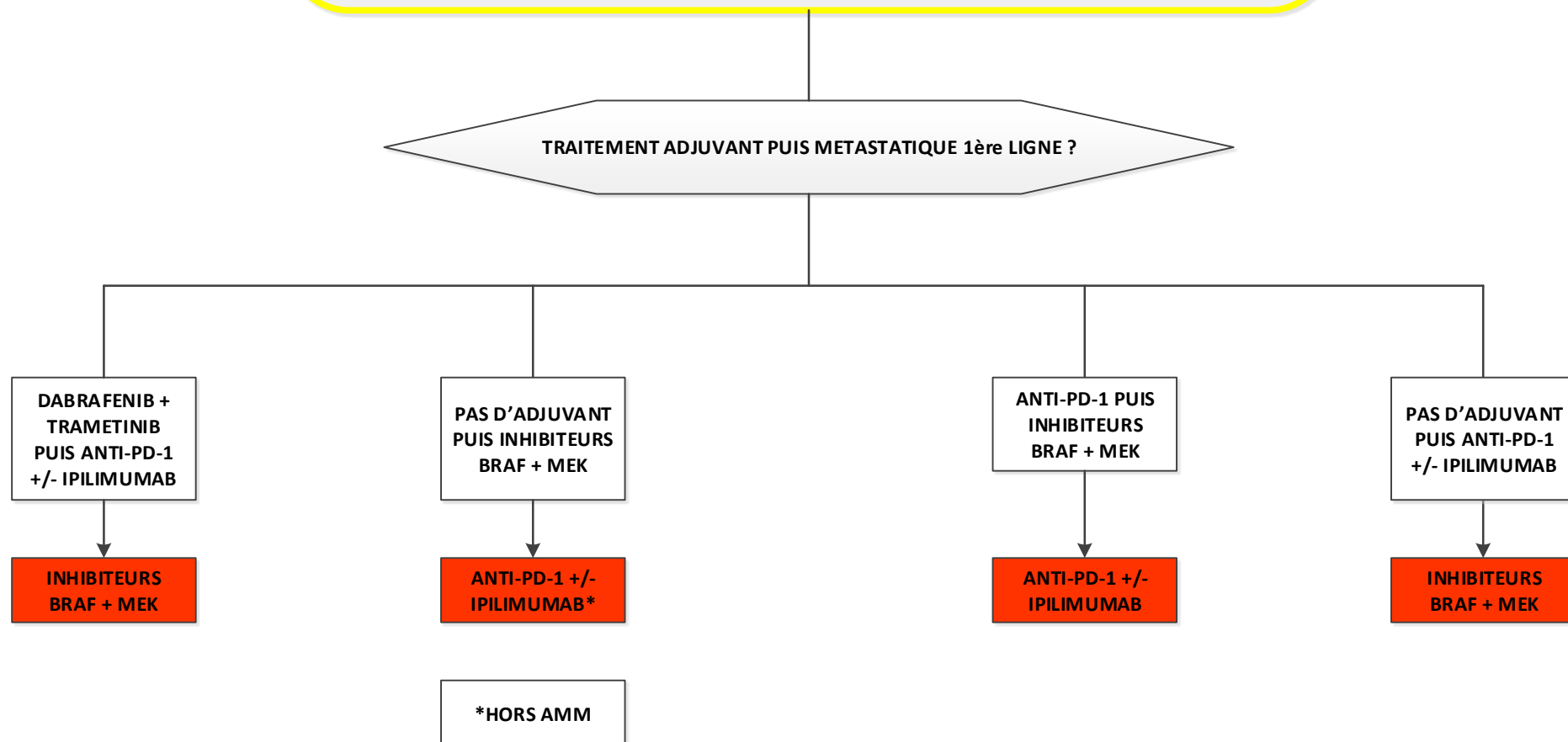


Tableau M.23
TRAITEMENT DE 2ème INTENTION D'UN MELANOME METASTATIQUE BRAF SAUVAGE

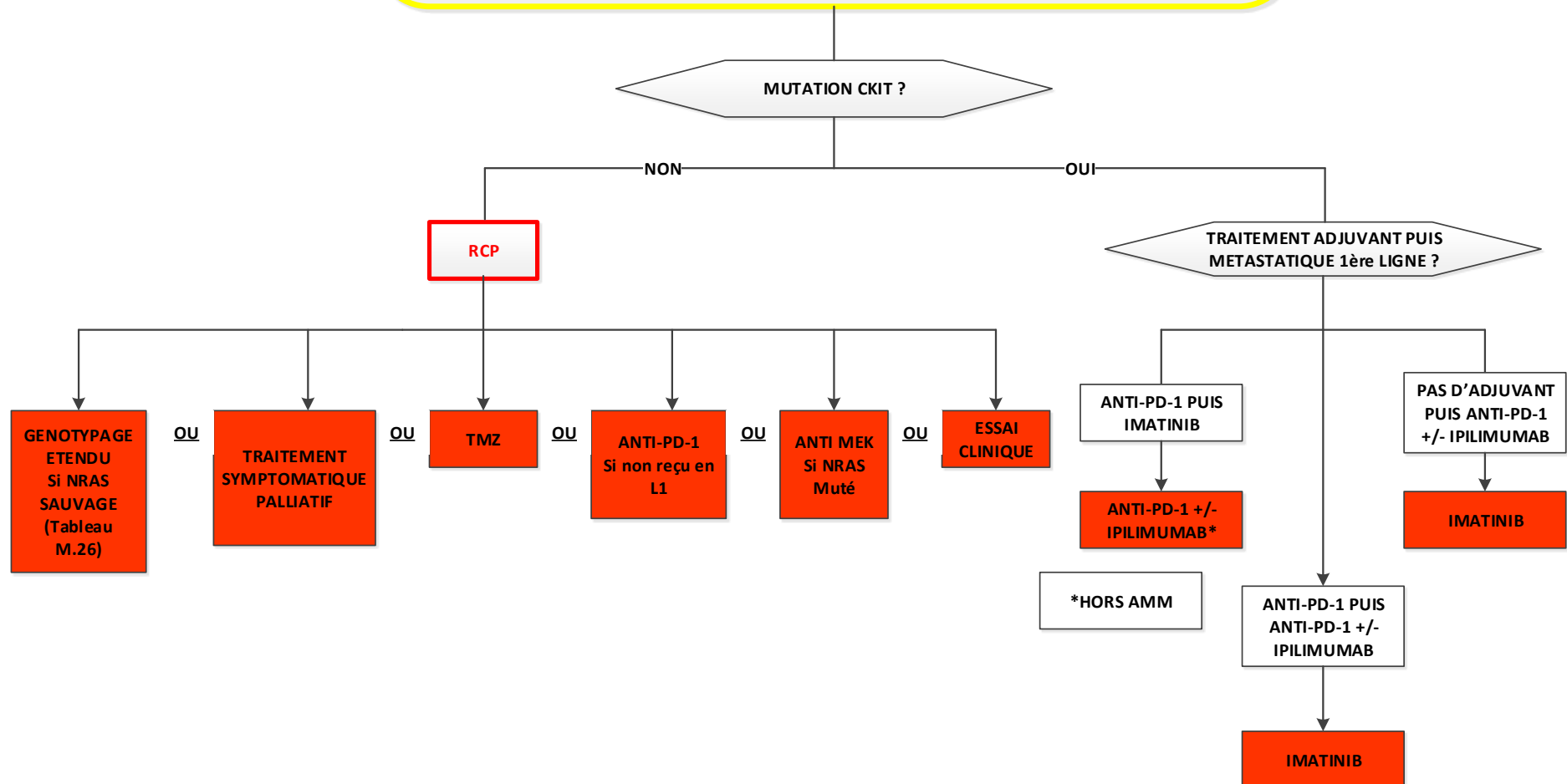


Tableau M.24
TRAITEMENT DE 3ème INTENTION D'UN MELANOME METASTATIQUE BRAF MUTE

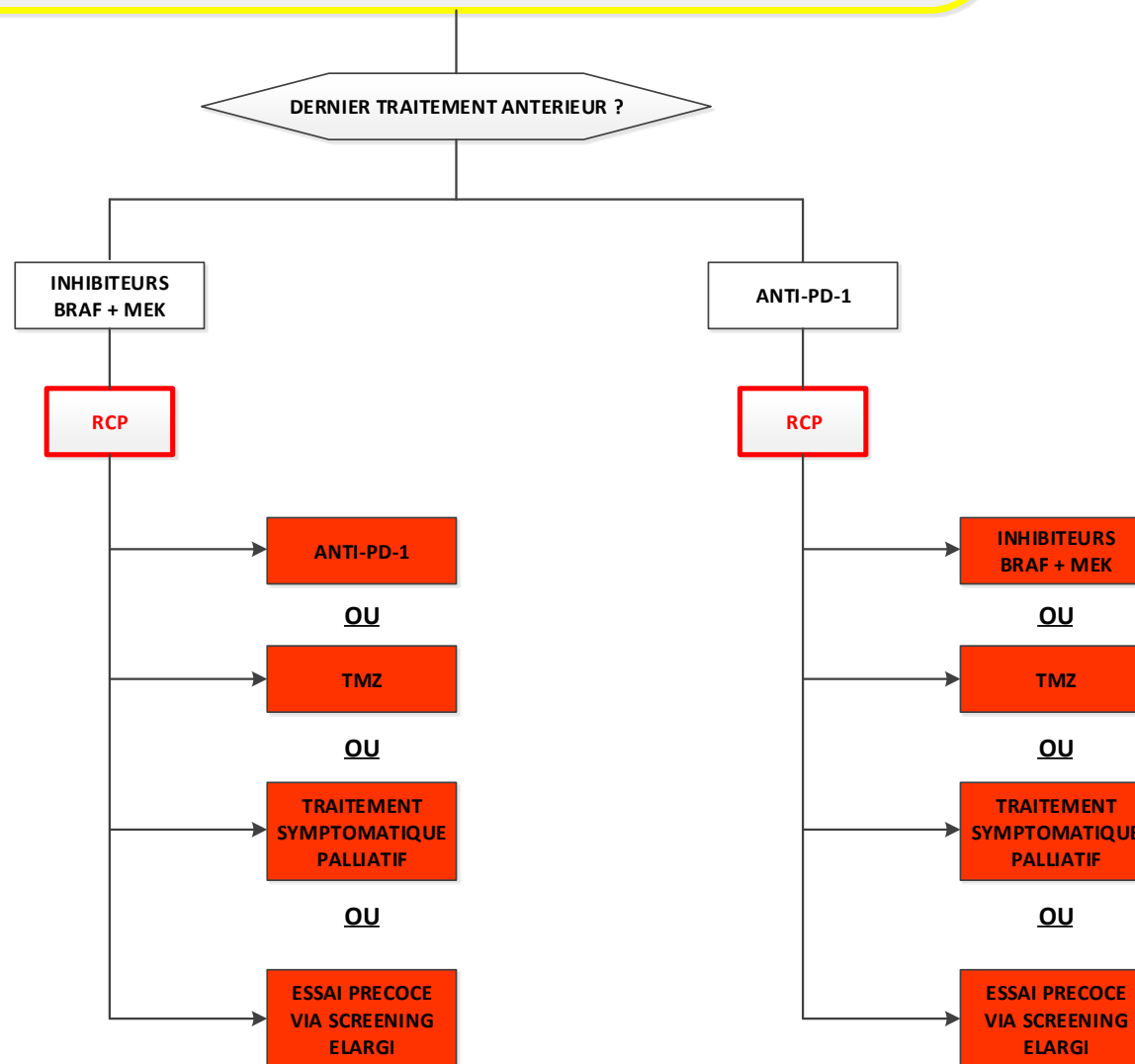


Tableau M.25
TRAITEMENT DE 3ème INTENTION D'UN MELANOME METASTATIQUE BRAF SAUVAGE

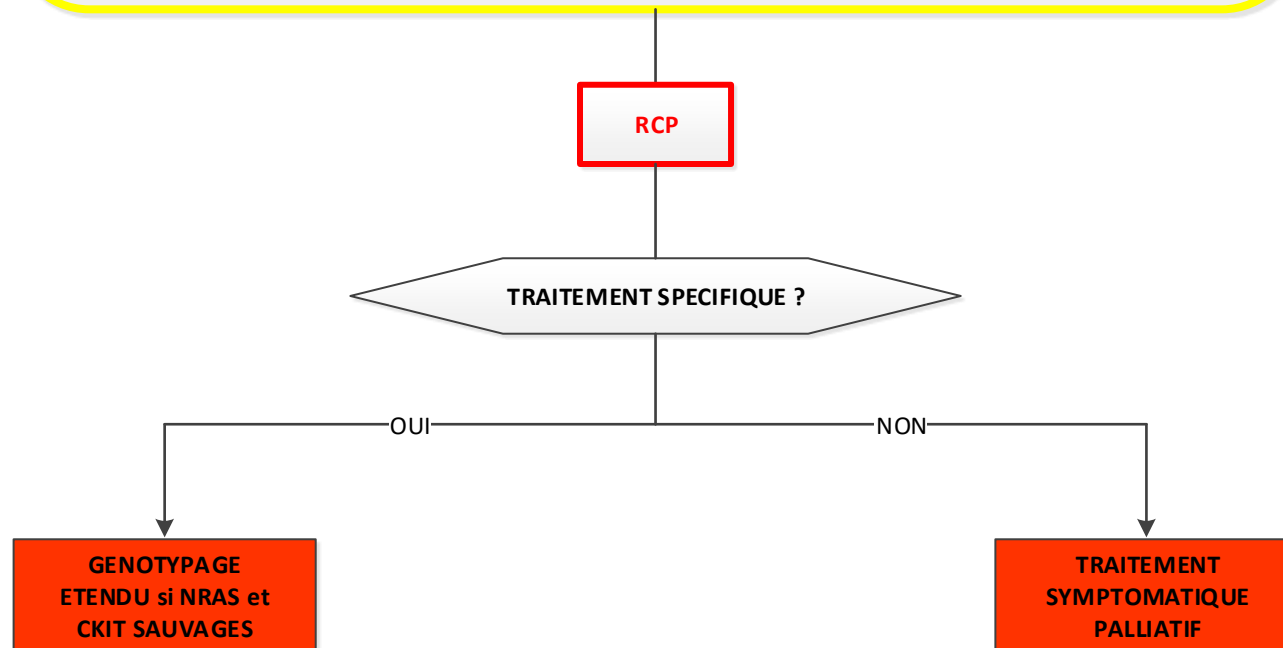


Tableau M.26
SYNTHESE DES TRAITEMENTS MEDICAUX SYSTEMIQUES ADJUVANTS ET METASTATIQUES
DANS LE MELANOME

	BRAF MUTE								CKIT MUTE						NON MUTE			
ADJUVANT*	DAB + TRA		AP1		O				AP1			O			AP1		O	
1ère LIGNE*	AP1		IBRAF/MEK		IBRAF/MEK		AP1		IMA	AP1 +/- IPI		AP1 +/- IPI		AP1 +/- IPI		AP1 +/- IPI		
2ème LIGNE*/**	IBRAF/MEK		AP1		AP1		IBRAF/MEK		AP1	IMA		IMA		AP1	TMZ	AP1	TMZ	
3ème LIGNE*/**	AP1	TMZ	IBRAF/MEK	TMZ	IBRAF/MEK	TMZ	AP1	TMZ	TMZ	AP1	TMZ	AP1	TMZ	TMZ	AP1	TMZ	AP1	

* ou essai thérapeutique précoce ou non

** ou traitement symptomatique palliatif

DAB + TRA : DABRAFENIB + TRAMETINIB

AP1 : ANTI-PD-1

IBRAF/MEK : INHIBITEURS BRAF + MEK

IMA : IMATINIB

TMZ : TEMOZOLOMIDE

IPI : IPIILIMUMAB

 recherche fusion NTRK + RET + MET

 RCP ARPEGO : essai précoce ?

Tableau M.27
TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE LOCAL D'UN MELANOME METASTATIQUE OSSEUX

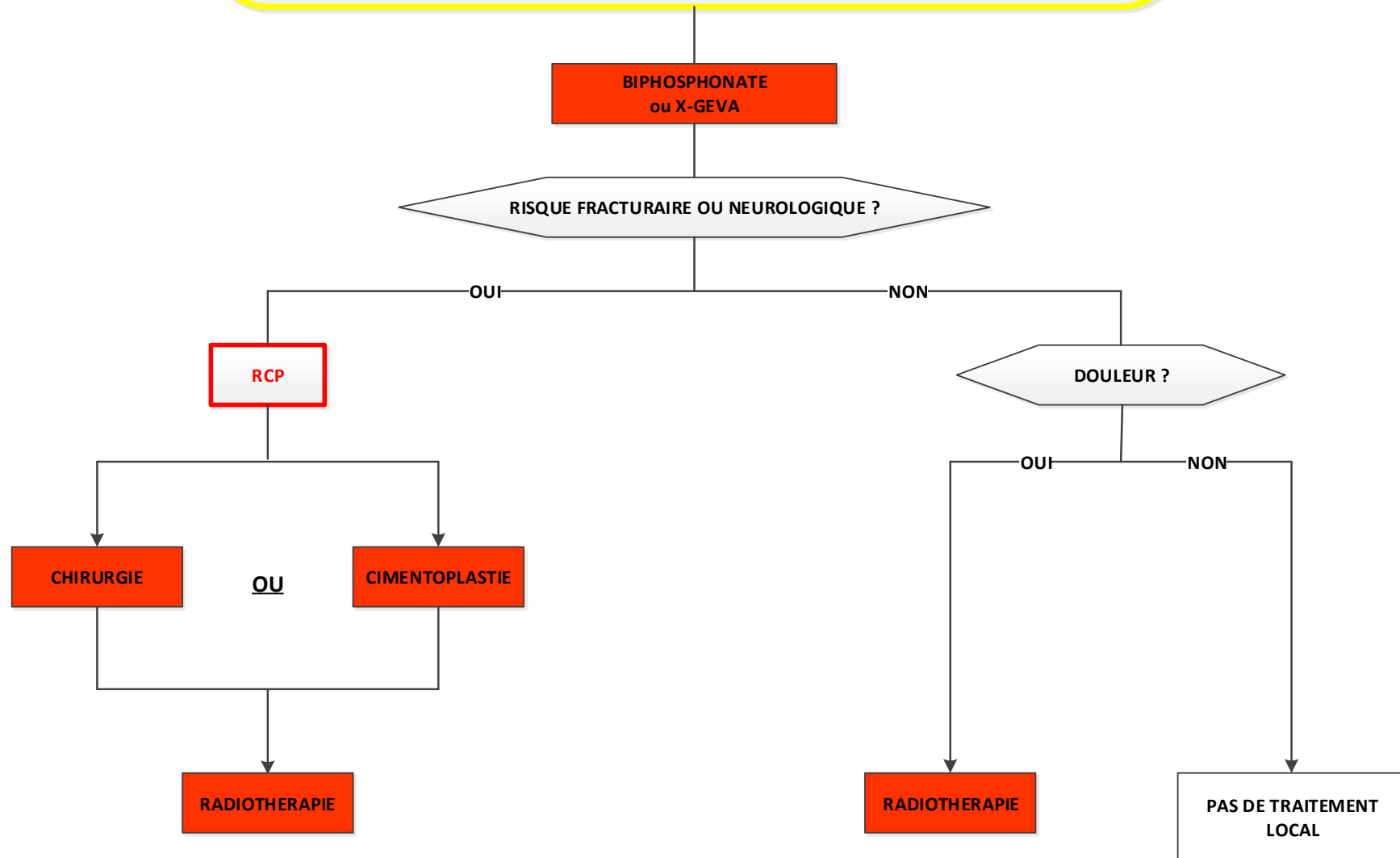


Tableau M.28
TRAITEMENT LOCAL D'UN MELANOME AVEC METASTASES CEREBRALES

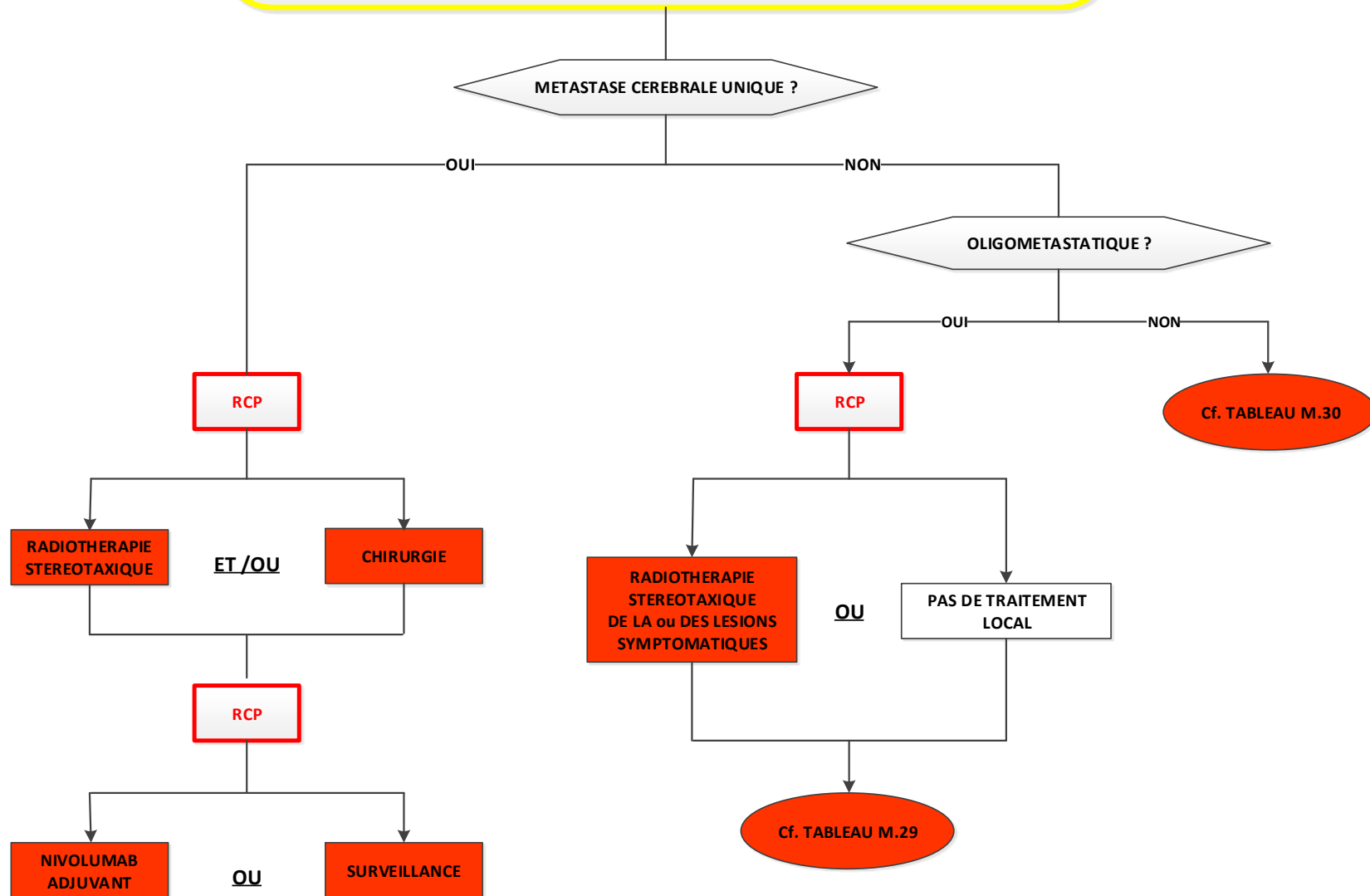


Tableau M.29
TRAITEMENT SYSTEMIQUE D'UN MELANOME AVEC METASTASES CEREBRALES

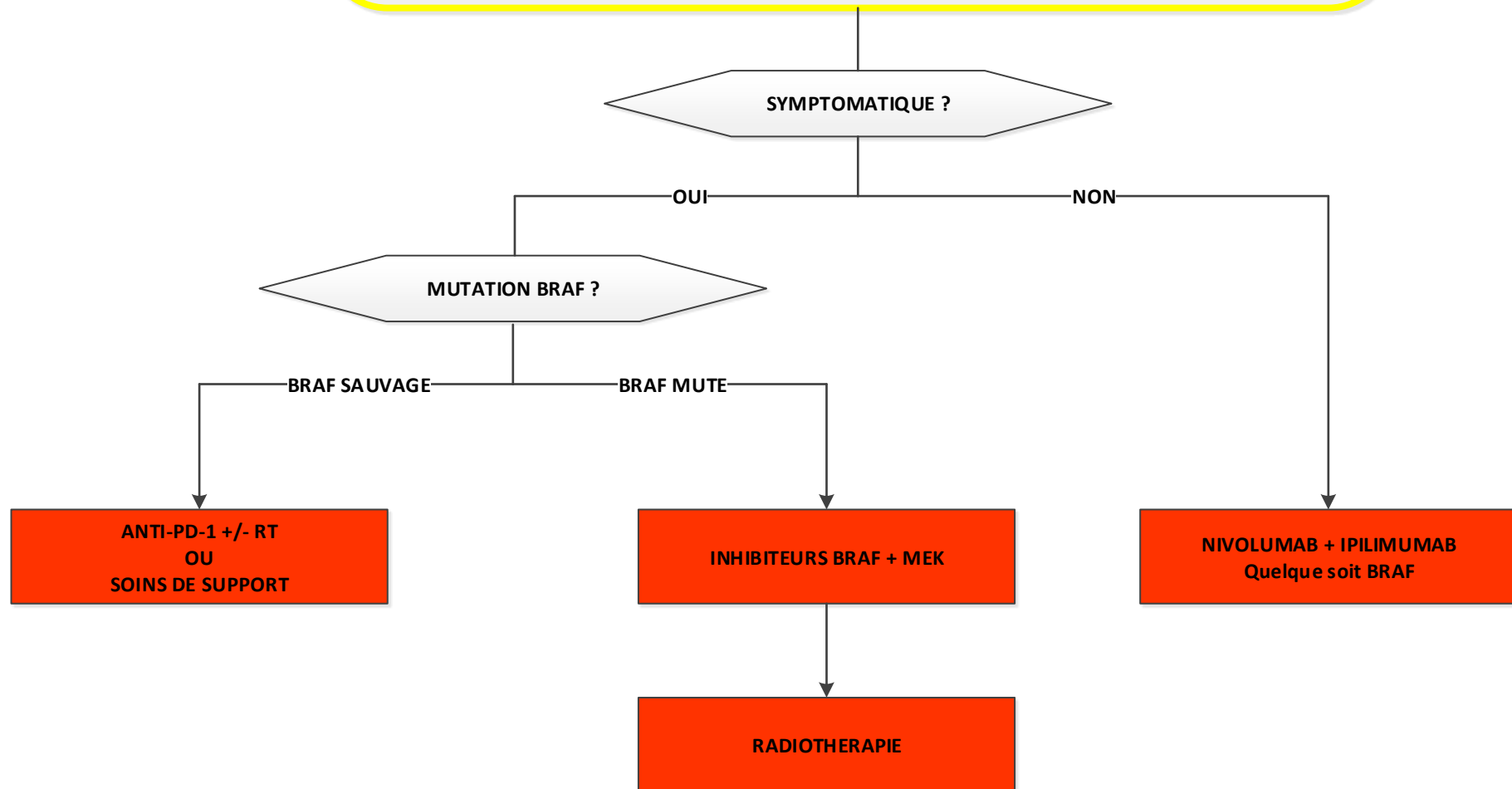


Tableau M.30
TRAITEMENT DE 1ère INTENTION D'UN MELANOME AVEC OLIGO METASTASES CEREBRALES

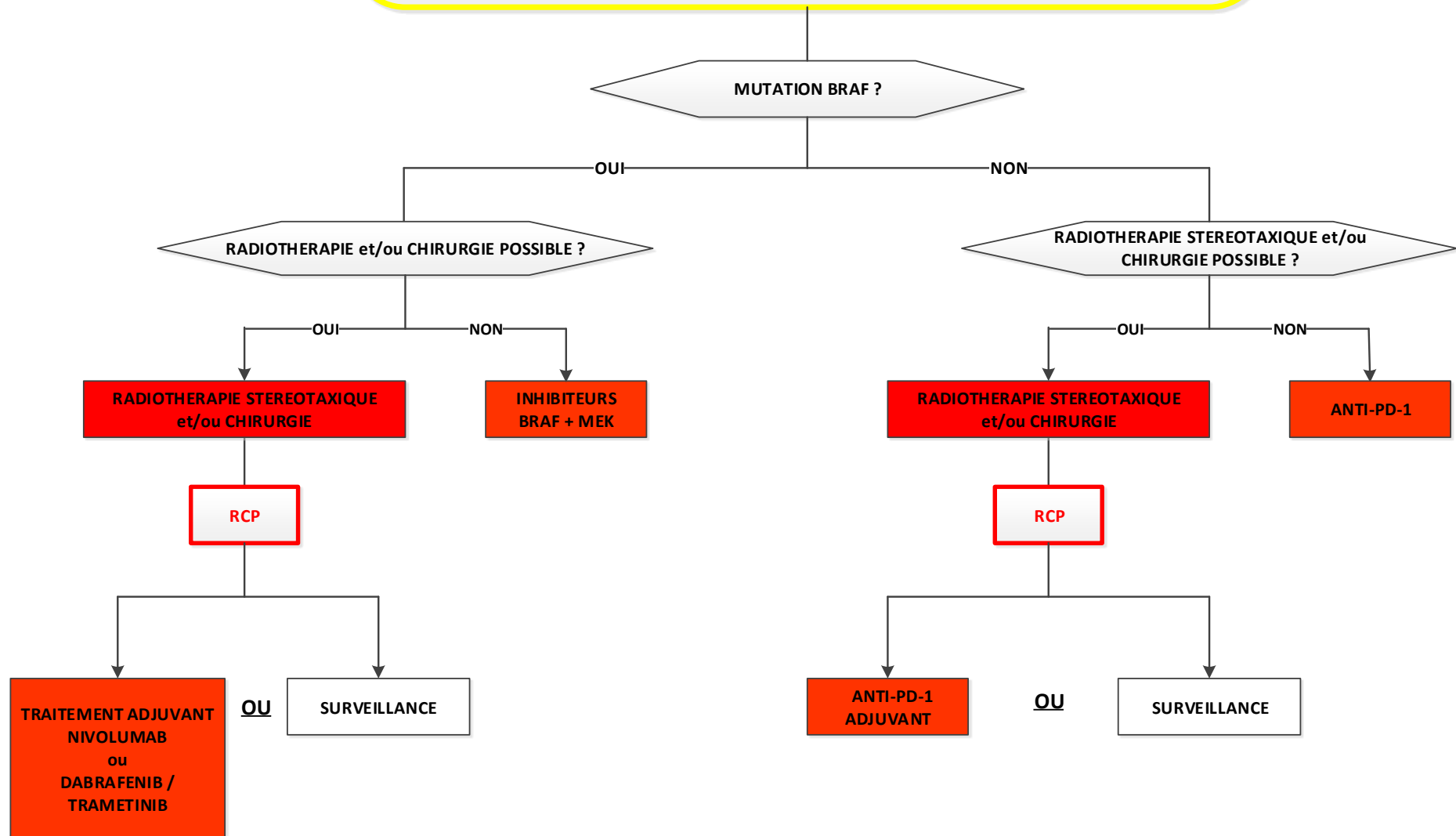


Tableau M.31
TRAITEMENT DE 2ème INTENTION D'UN MELANOME AVEC METASTASES CEREBRALES

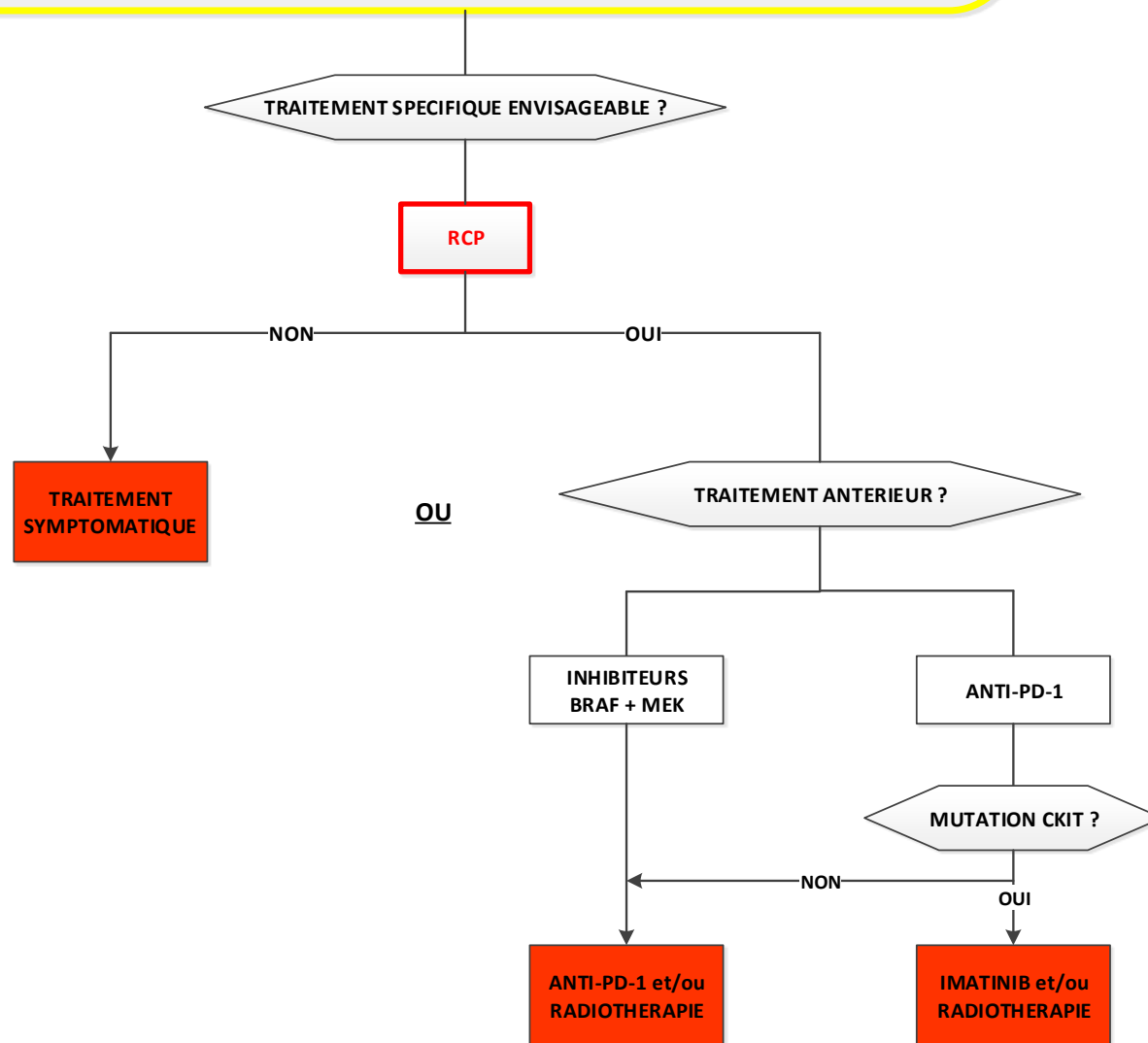


Tableau M.32
BILAN DIAGNOSTIQUE D'UN MELANOME DE SITE PRIMITIF INCONNU

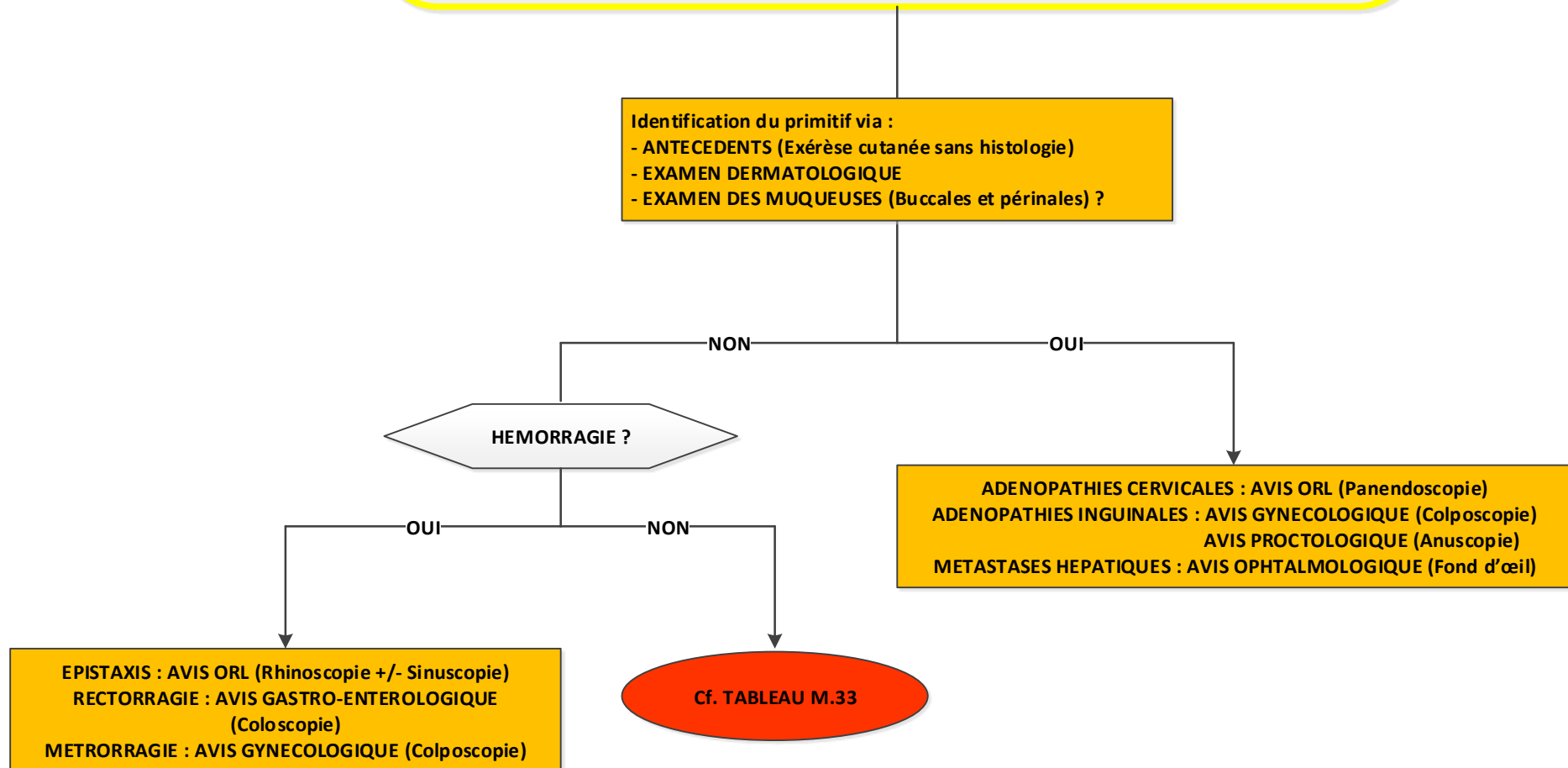


Tableau M.33
BILAN D'EXTENSION D'UN MELANOME DE SITE PRIMITIF INCONNU

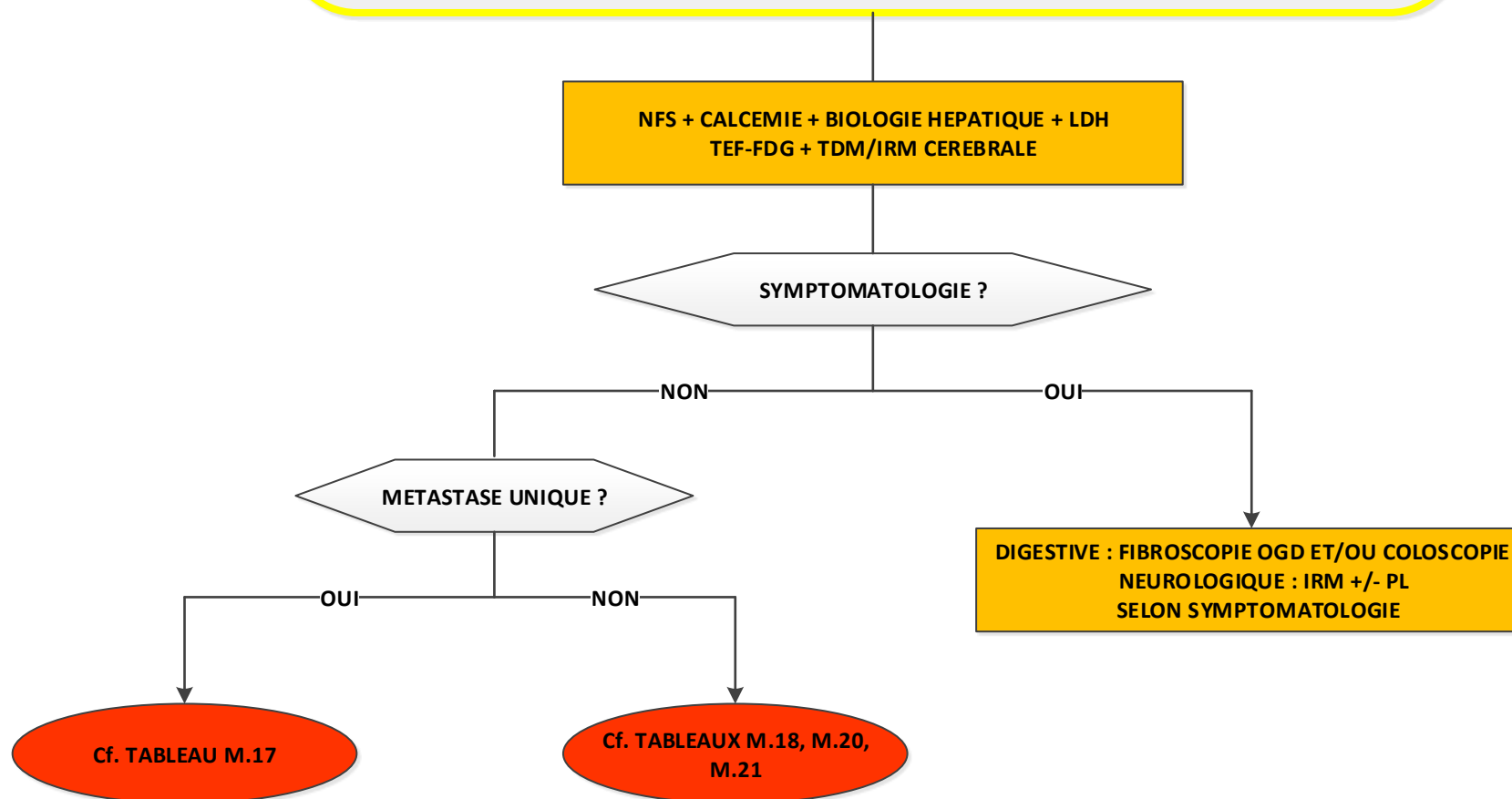


Tableau M.34
MELANOME MUQUEUX DES VOIES AERODIGESTIVES SUPERIEURES

TDM + IRM FACIALE ET CERVICALE + TEP-FDG

STADE I

STADE II

STADE III

Cf. TABLEAU M.35

Cf. TABLEAU M.36

Tableau M.35
MELANOME MUQUEUX DES VOIES AERODIGESTIVES DE STADE I

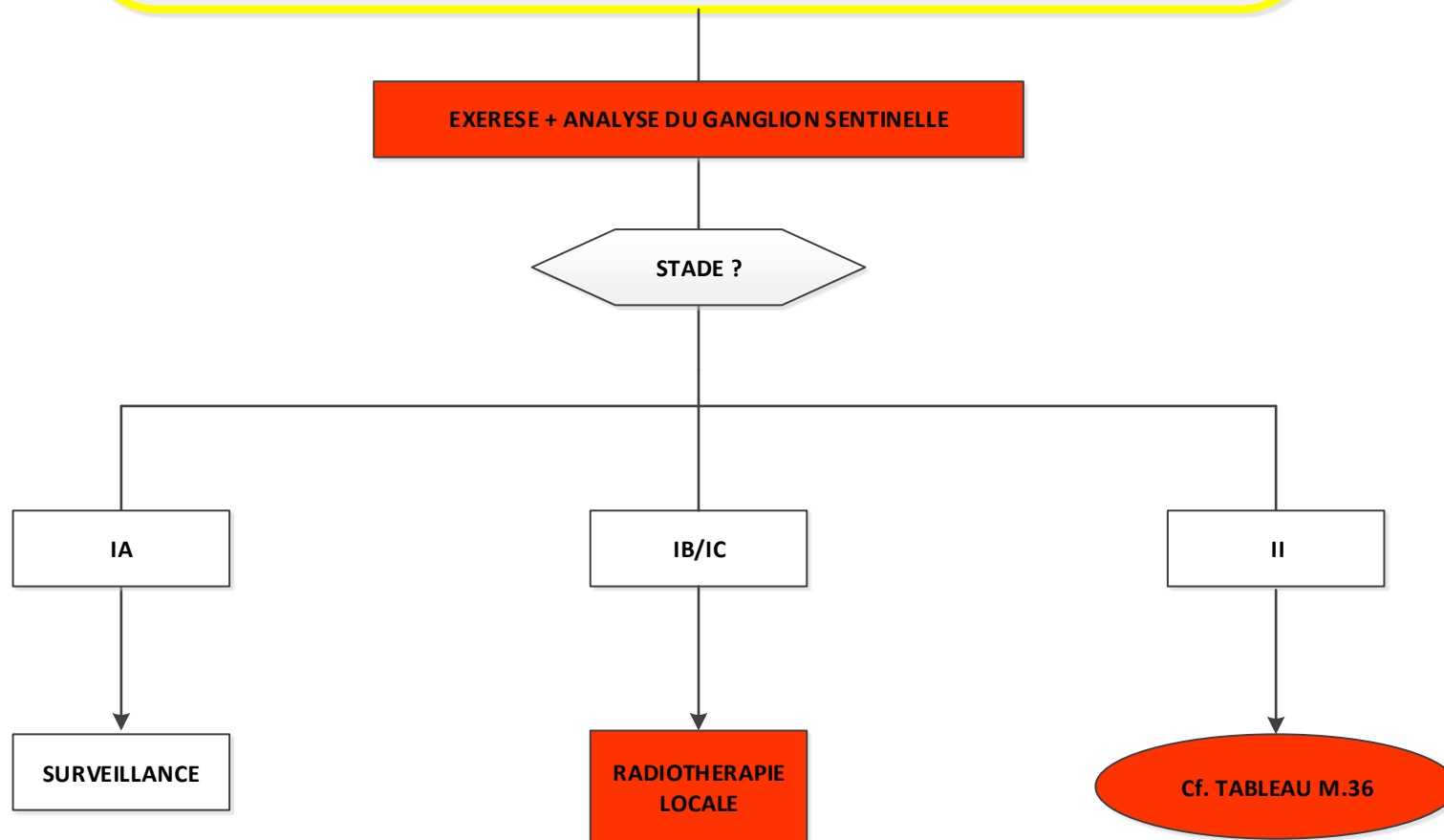


Tableau M.36
MELANOME MUQUEUX DES VOIES AERODIGESTIVES SUPERIEURES DE STADE II ET III

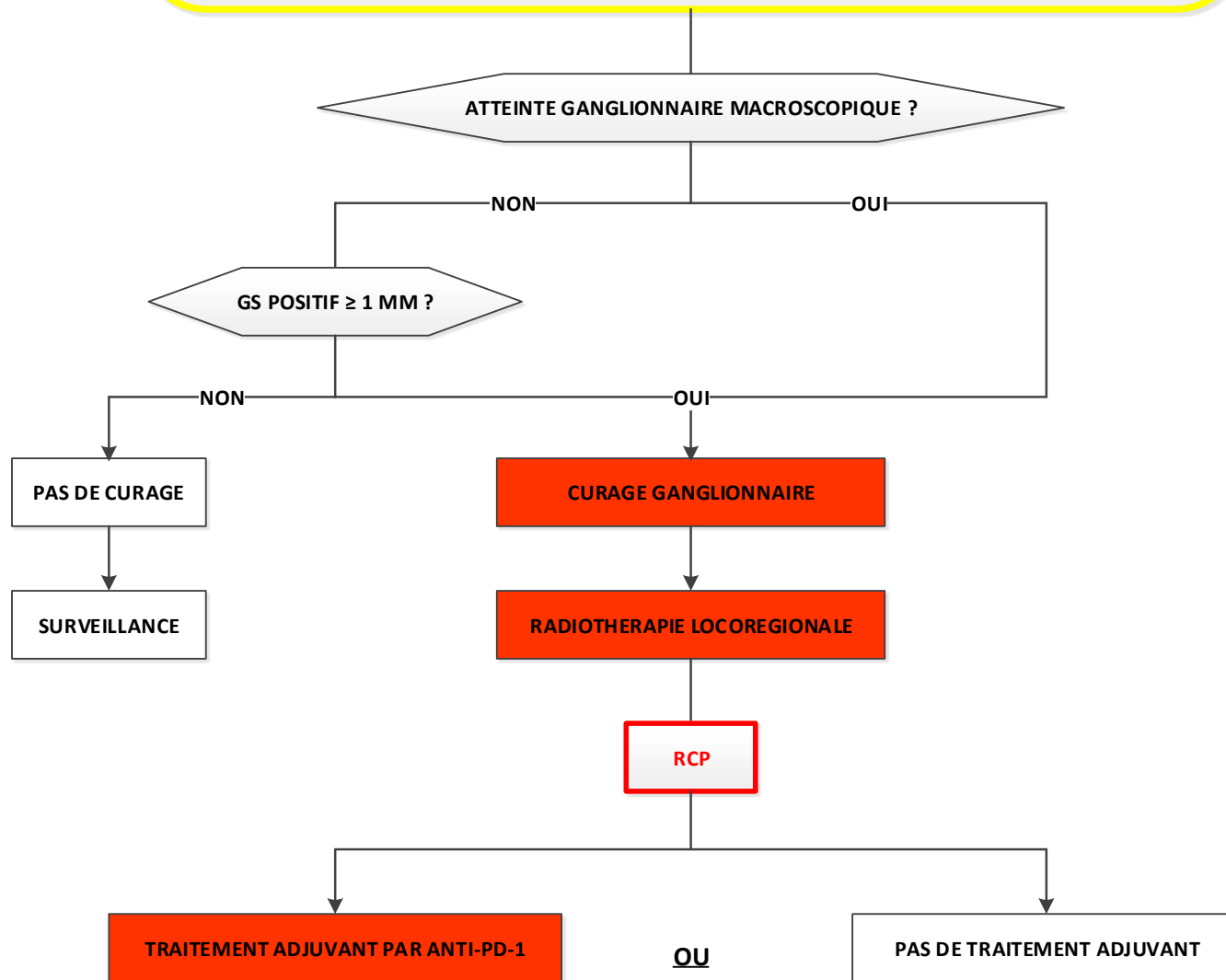


Tableau M.37
MELANOME MUQUEUX DU TRACTUS GENITAL FEMININ

IRM PELVIENNE
TEP-FDG + IRM CEREbraLE

LOCALISATION ?

VULVE

Cf. TABLEAUX M.38, M.41

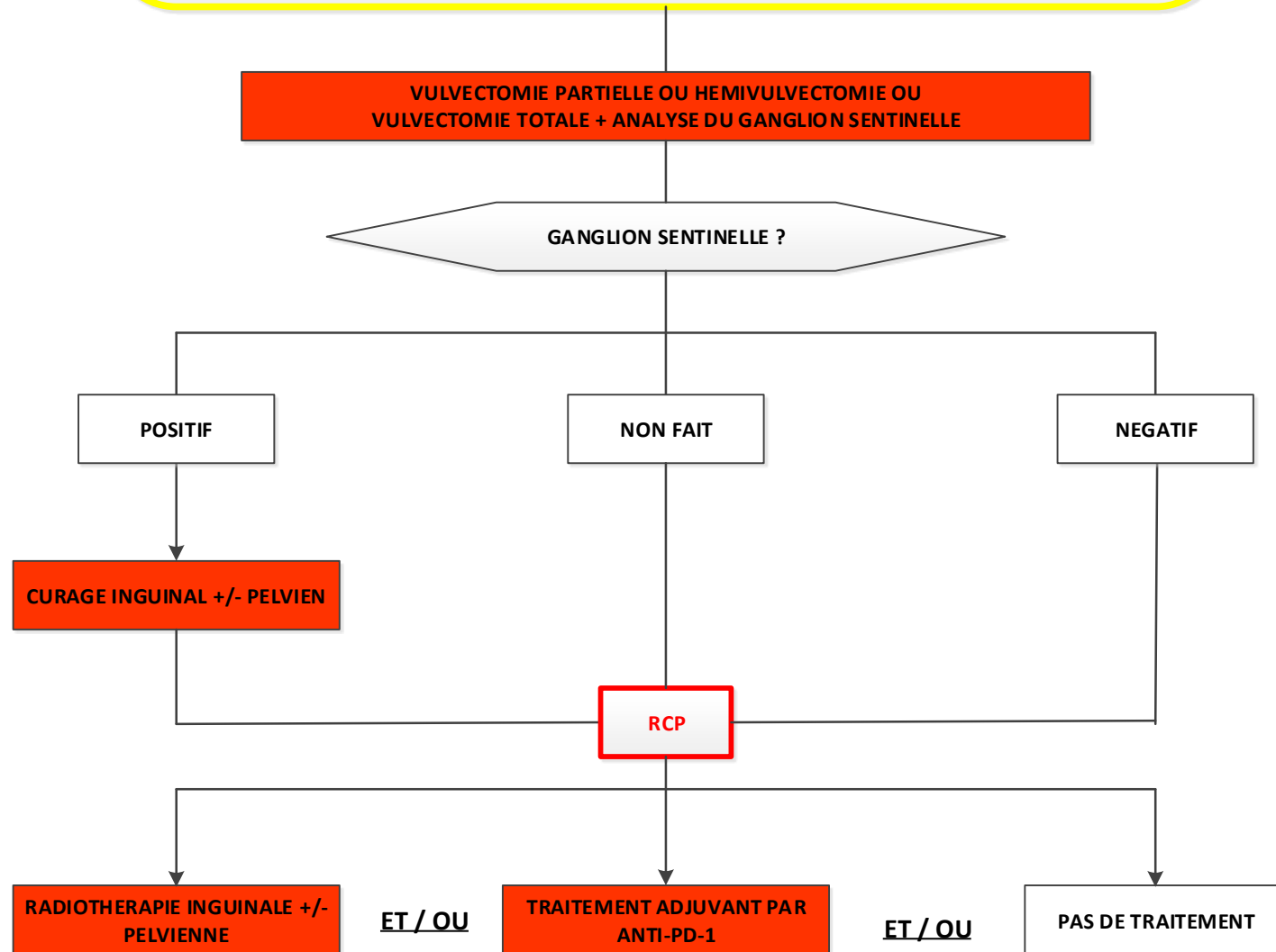
VAGIN

Cf. TABLEAUX M.39, M.41

COL UTERIN

Cf. TABLEAUX M.40-41

**Tableau M.38
MELANOME VULVAIRE RESECABLE**



**Tableau M.39
MELANOME VAGINAL RESECABLE**

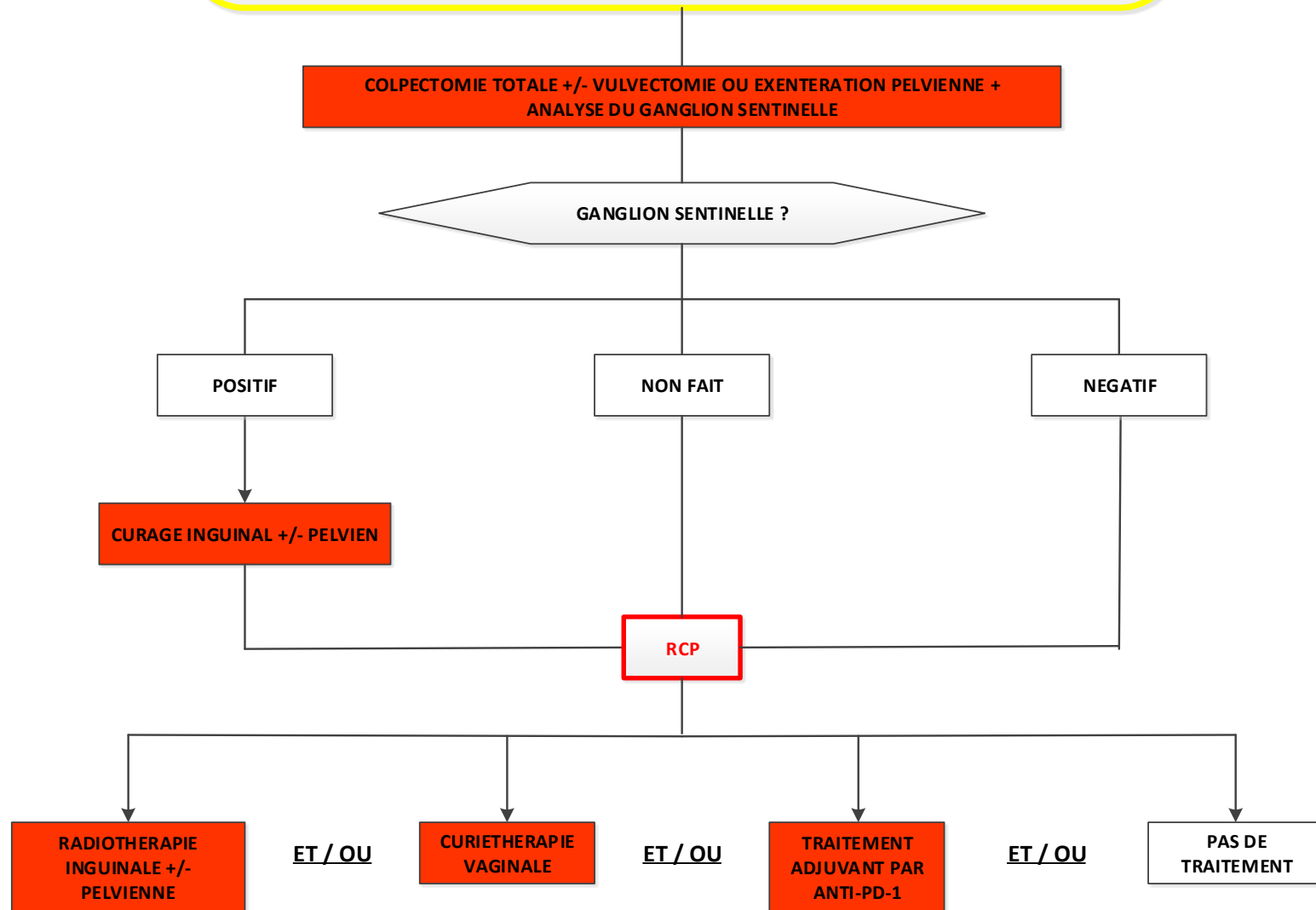


Tableau M.40
MELANOME DU COL UTERIN RESECABLE

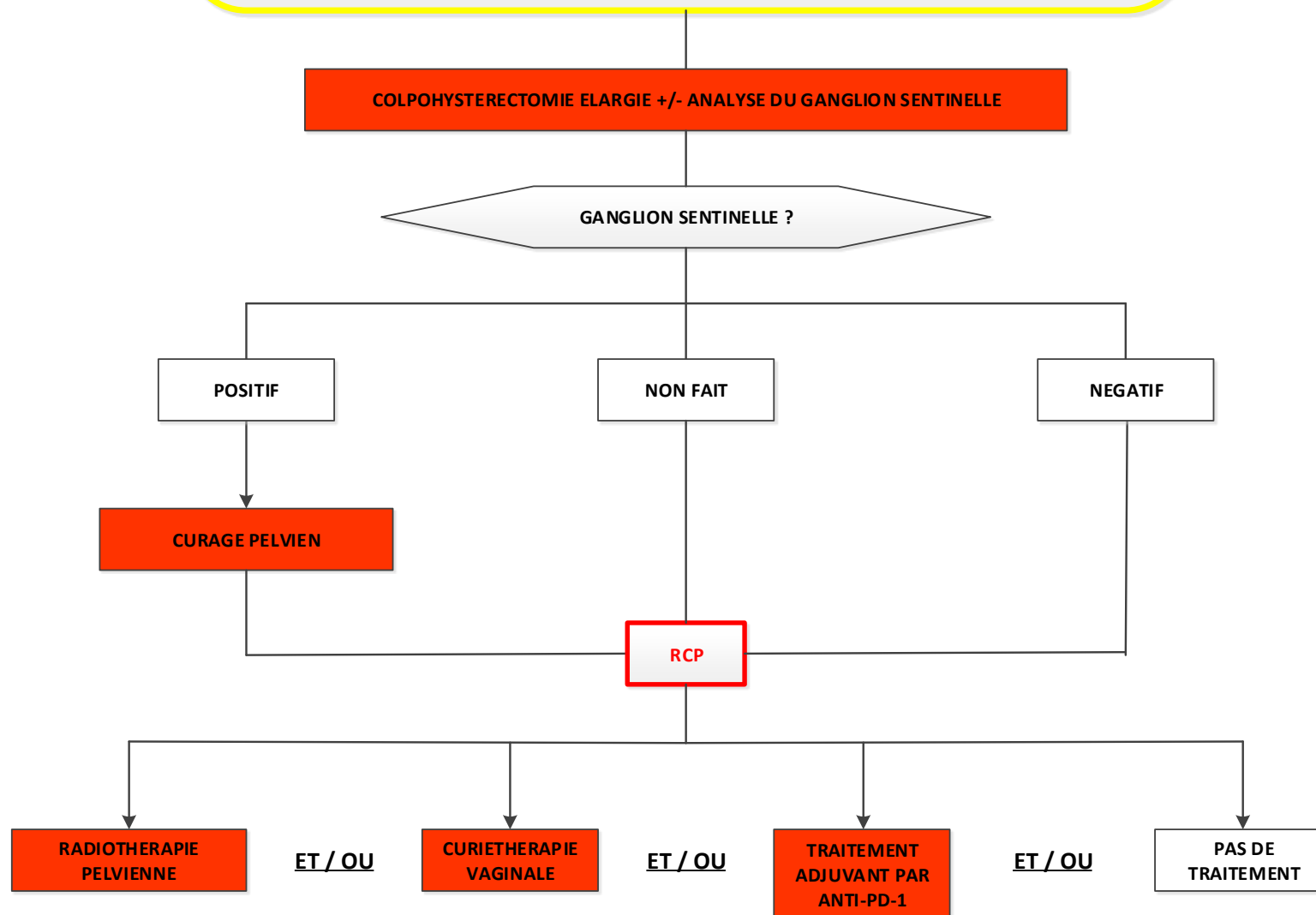


Tableau M.41
MELANOME MUQUEUX DU TRACTUS GENITAL FEMININ NON RESECABLE

RCP

**RADIOTHERAPIE LOCALE
+/- INGUINALE
+/- PELVIENNE**

ET / OU

**IMMUNOTHERAPIE :
NIVOLUMAB +/-
IPILIMUMAB**

ET / OU

**THERAPIE CIBLEE
si KIT MUTE**

ET / OU

**TRAITEMENT
SYMPTOMATIQUE
PALLIATIF**

Tableau M.42
SURVEILLANCE MELANOMES UVEAUX LOCALISES

NIVEAU DE RISQUE ?

ELEVE

STANDARD

**EPAISSEUR > 8 mm
et/ou TAILLE > 16 mm
ou ATTEINTE DU CORPS CILLAIRE
ou ATTEINTE EXTRA-SCLERALE
ou MONOSOMIE CHROMOSOME 3
ou GAIN 8q
ou MUTATION BAP1**

**IMAGERIE (IRM ou US) HEPATIQUE TOUS
LES 4 à 6 MOIS PENDANT 5 ANS
PUIS UNE FOIS PAR AN PENDANT 5 ANS**

**EPAISSEUR ≤ 8 mm
et TAILLE < 15 mm
et PAS D'ATTEINTE DU CORPS CILLAIRE
et PAS D'EXTENSION EXTRA-SCLERALE
et PAS D'ALTERATION CHROMOSOME 3/8
et PAS DE MUTATION BAP1
et PAS DE MUTATION SF3B1 ou EIF1AX**

**ECHOGRAPHIE HEPATIQUE TOUS LES 6 MOIS
PENDANT 3 ANS
PUIS 1 FOIS PAR AN PENDANT 3 ANS**

**Tableau M.43
MELANOMES UVEAUX LOCALISES**

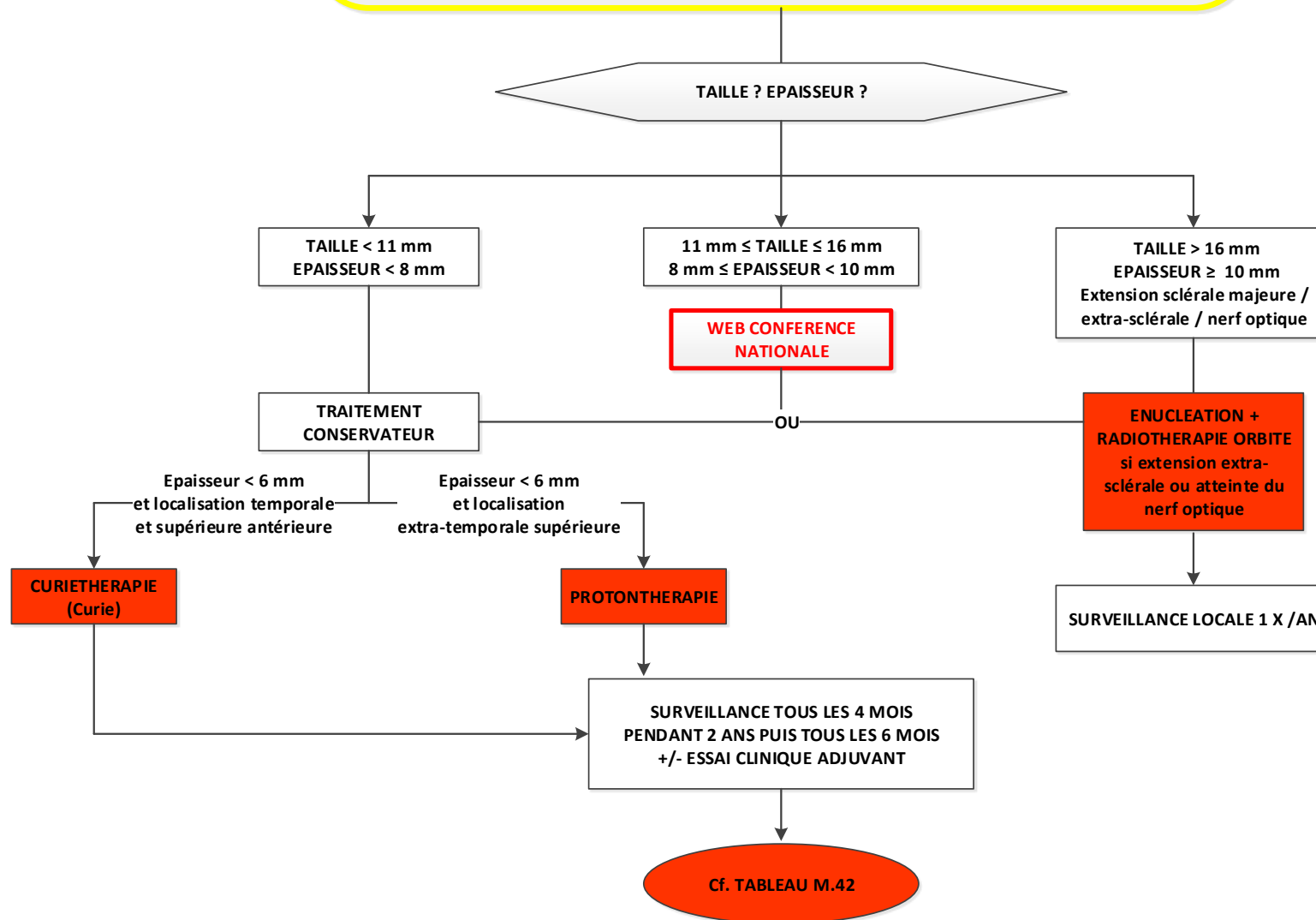


Tableau M.44
MELANOMES UVEAUX AVANCES / M+

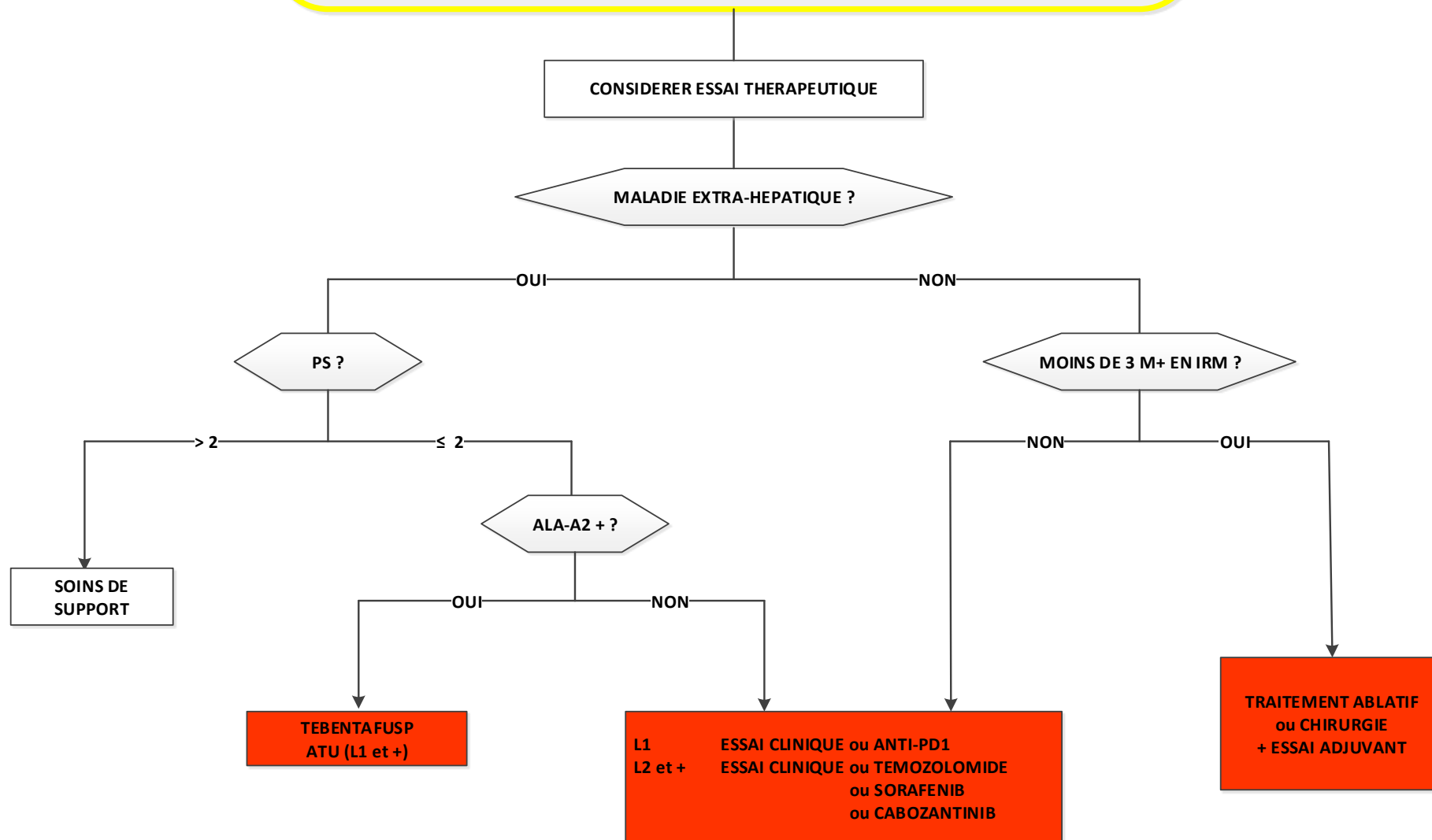


Tableau C.1
LESION SUSPECTE DE CARCINOME A CELLULES DE MERKEL

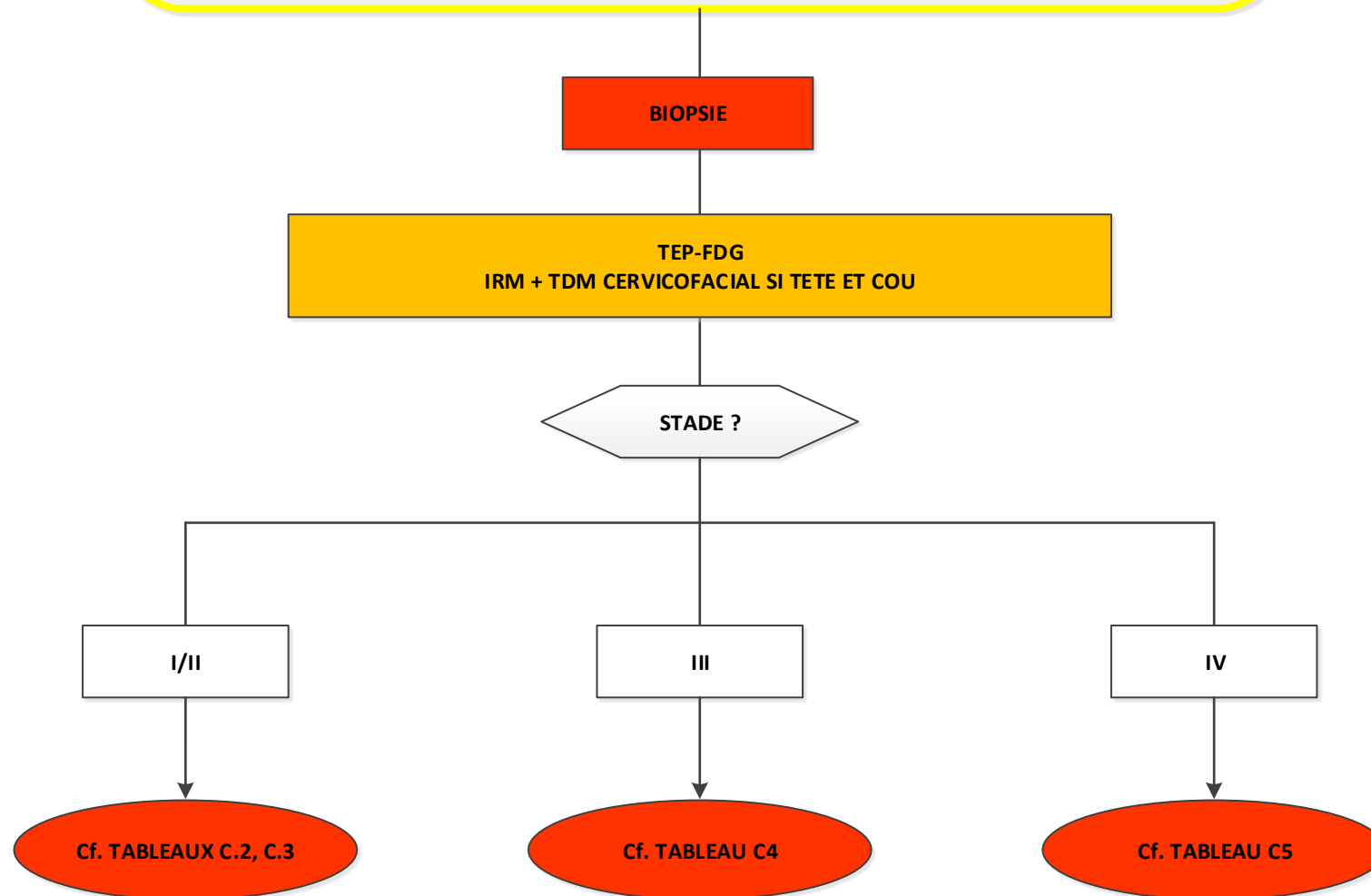


Tableau C.2
CARCINOME A CELLULES DE MERKEL DE STADE I OU II OPERABLE

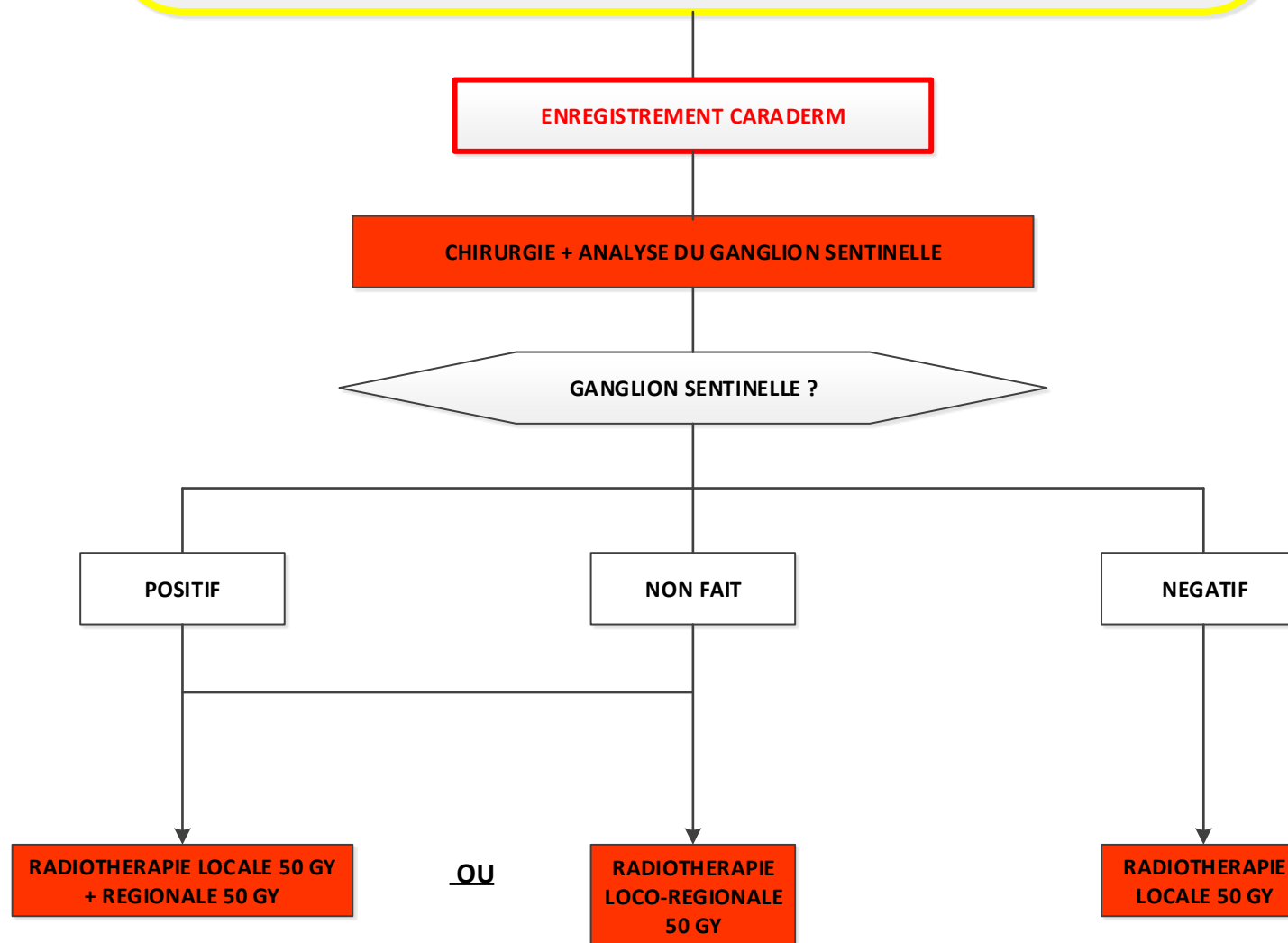


Tableau C.3
CARCINOME A CELLULES DE MERKEL DE STADE I OU II NON OPERABLE

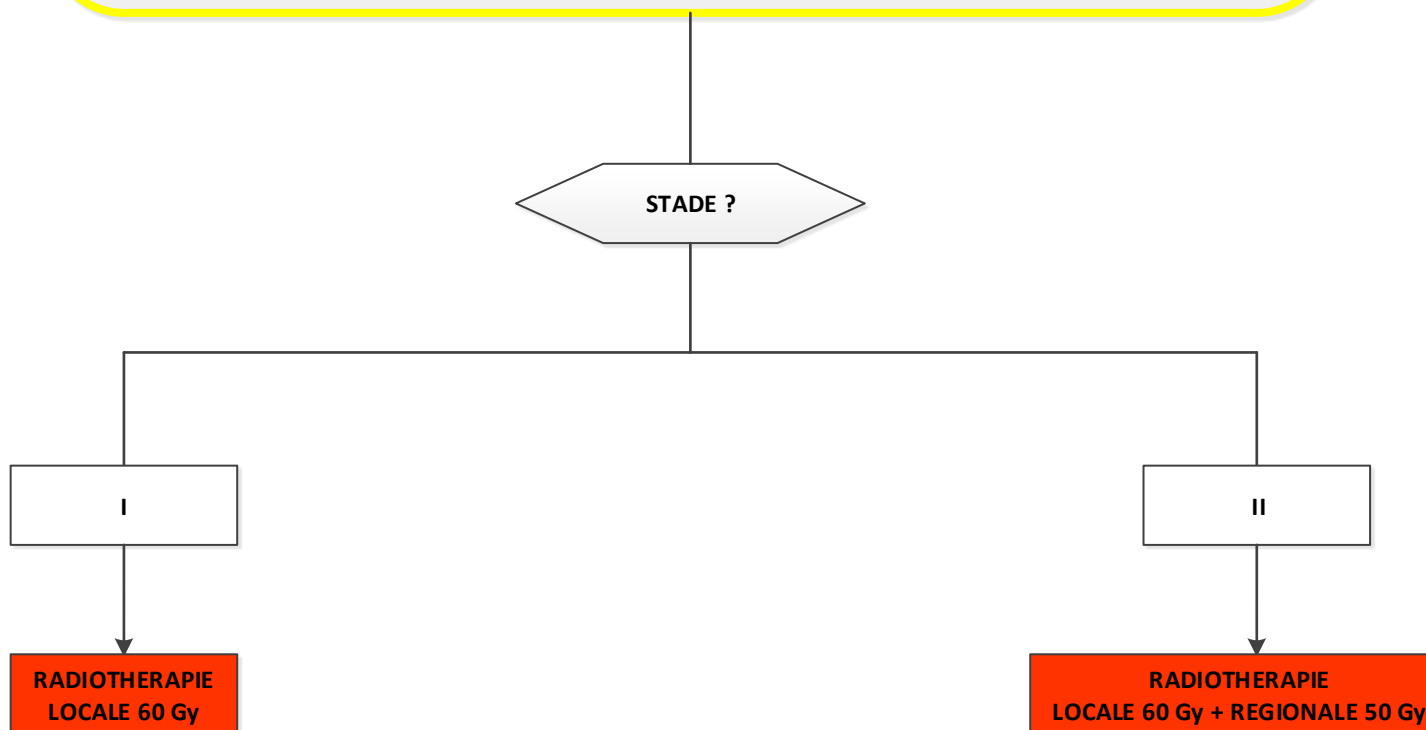


Tableau C.4
CARCINOME A CELLULES DE MERKEL DE STADE III

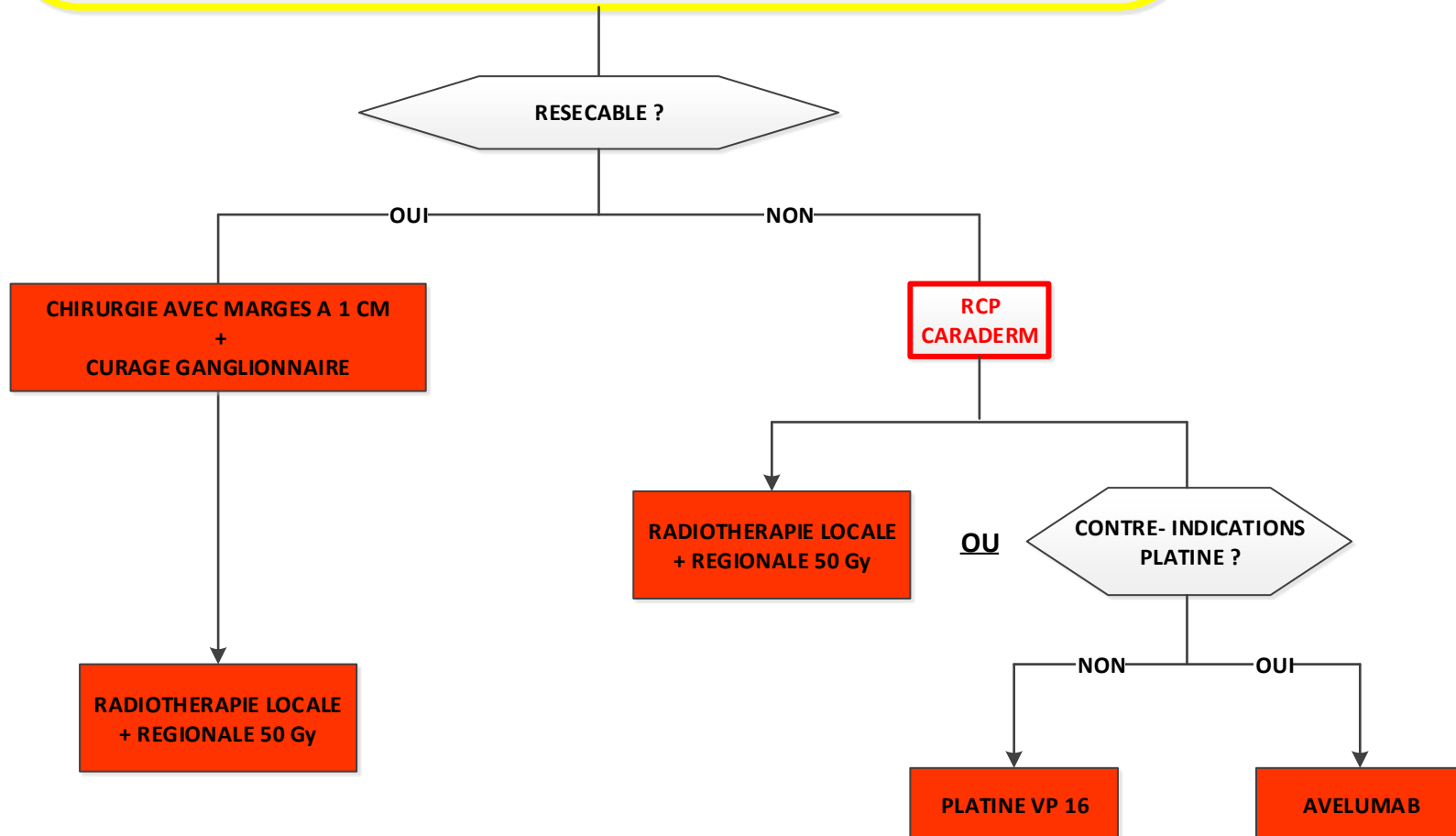


Tableau C.5
CARCINOME A CELLULES DE MERKEL DE STADE IV

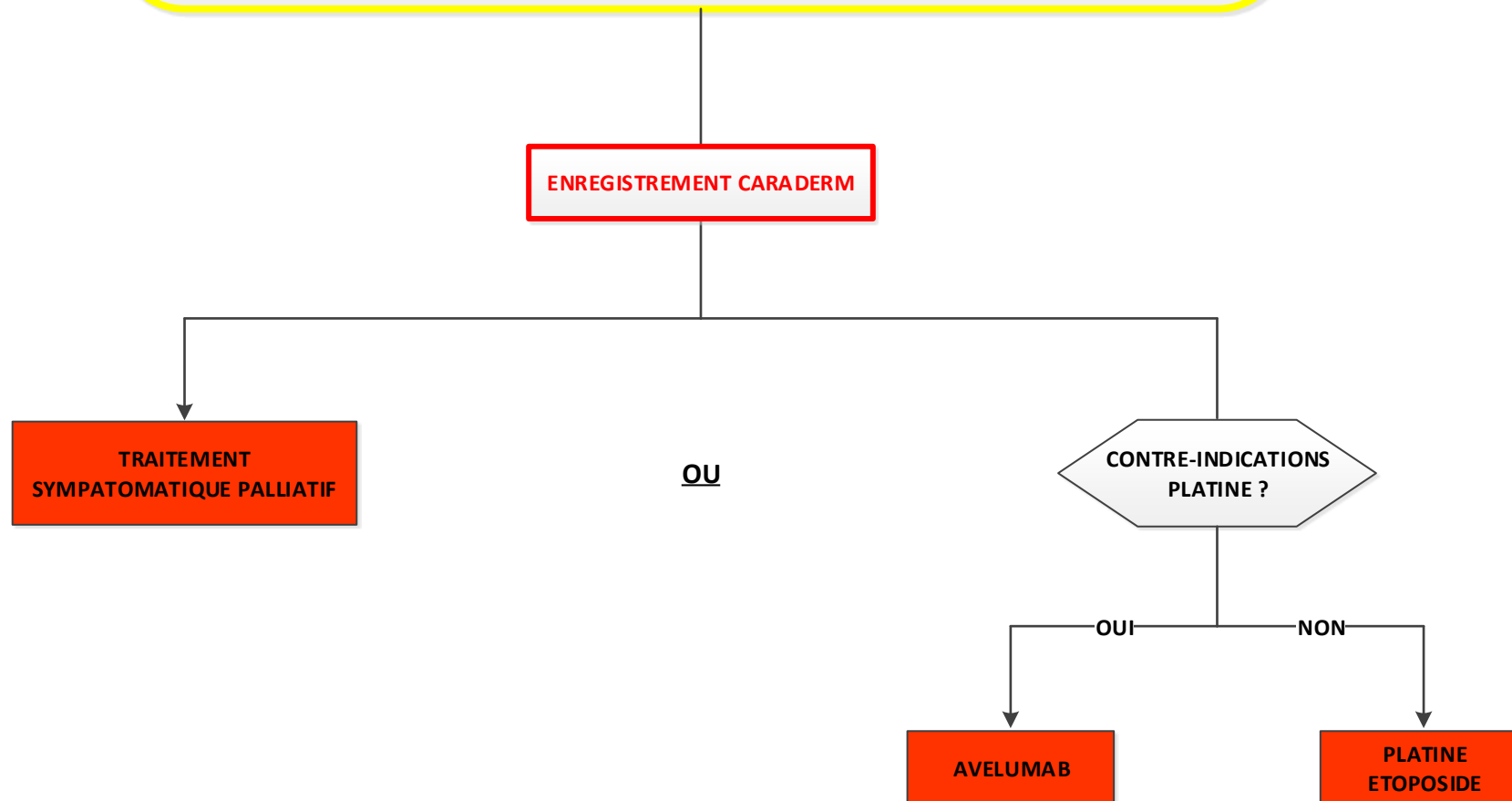


Tableau B.1
LESION SUSPECTE DE CARCINOME BASOCELLULAIRE

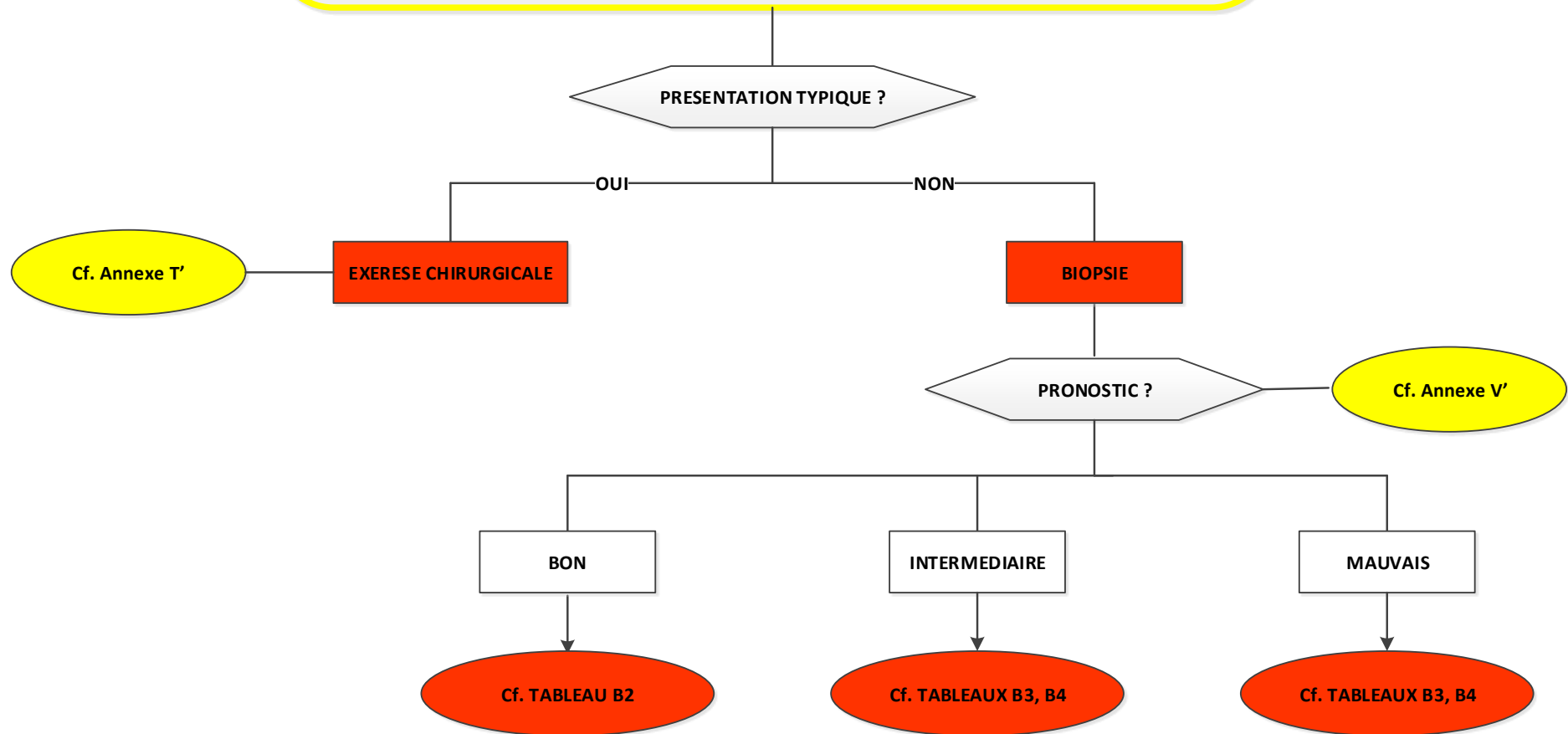


Tableau B.2
CARCINOME BASOCELLULAIRE DE BON PRONOSTIC

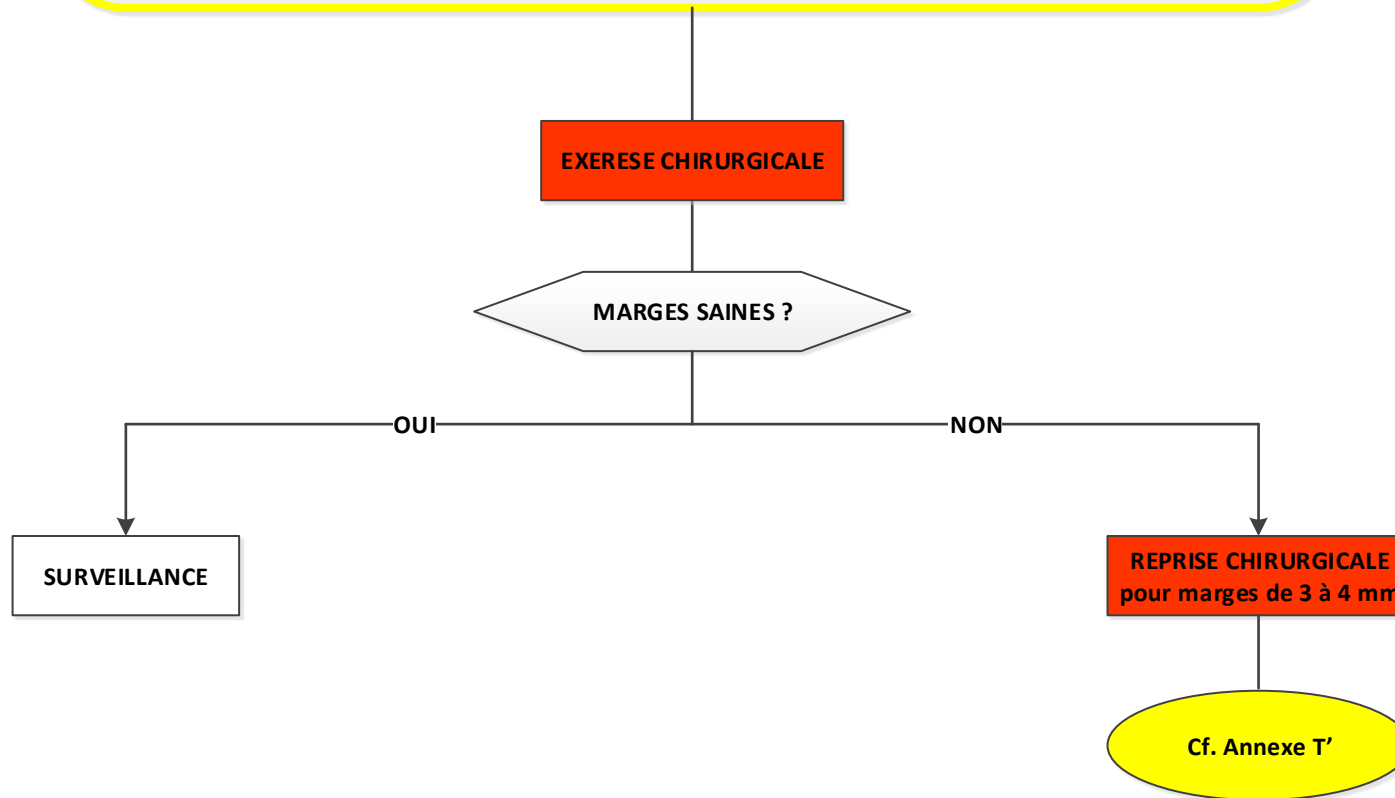


Tableau B.3
CARCINOME BASOCELLULAIRE DE PRONOSTIC INTERMEDIAIRE OU MAUVAIS ET OPERABLE

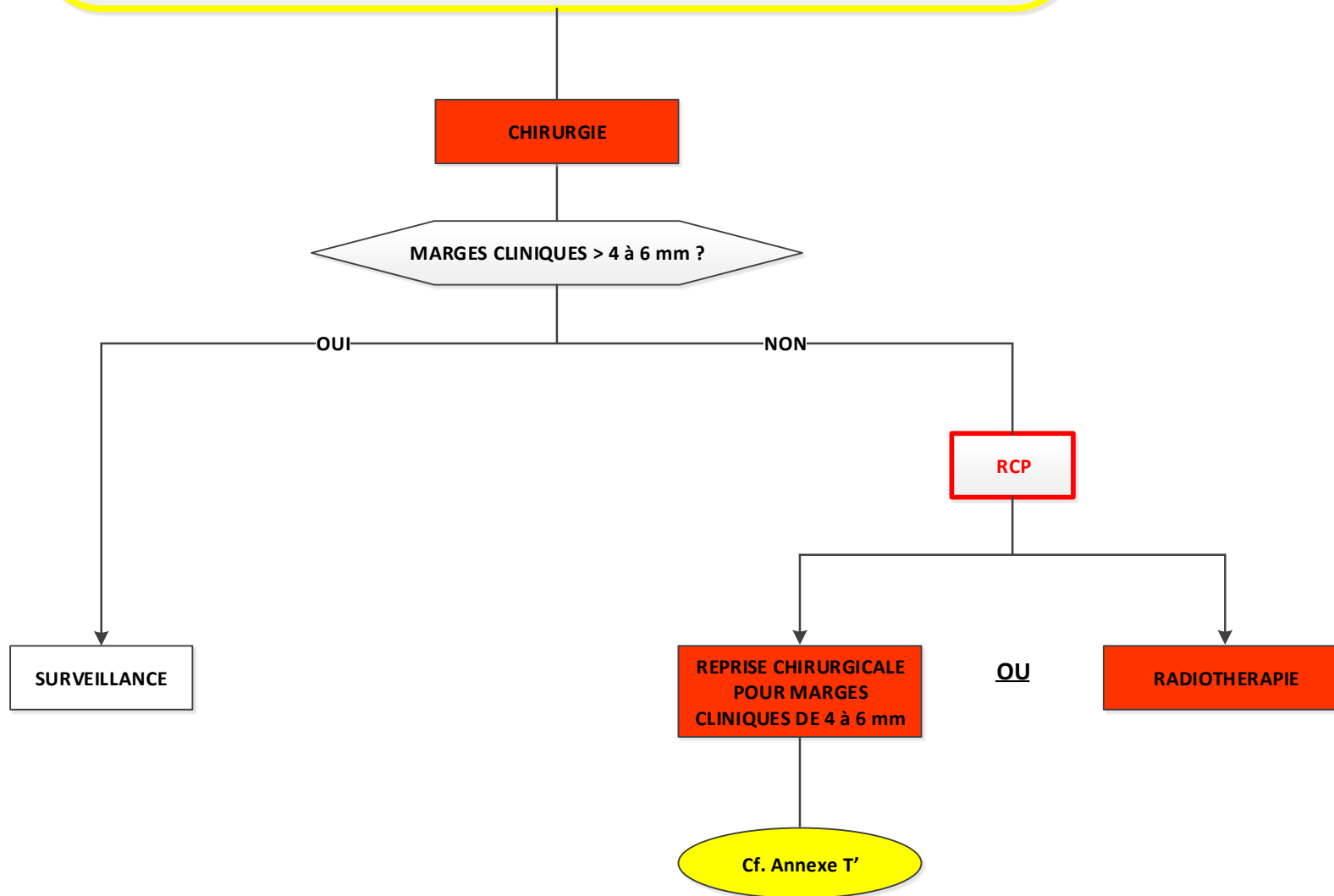


Tableau B.4
CARCINOME BASOCELLULAIRE DE PRONOSTIC INTERMEDIAIRE ET INOPERABLE

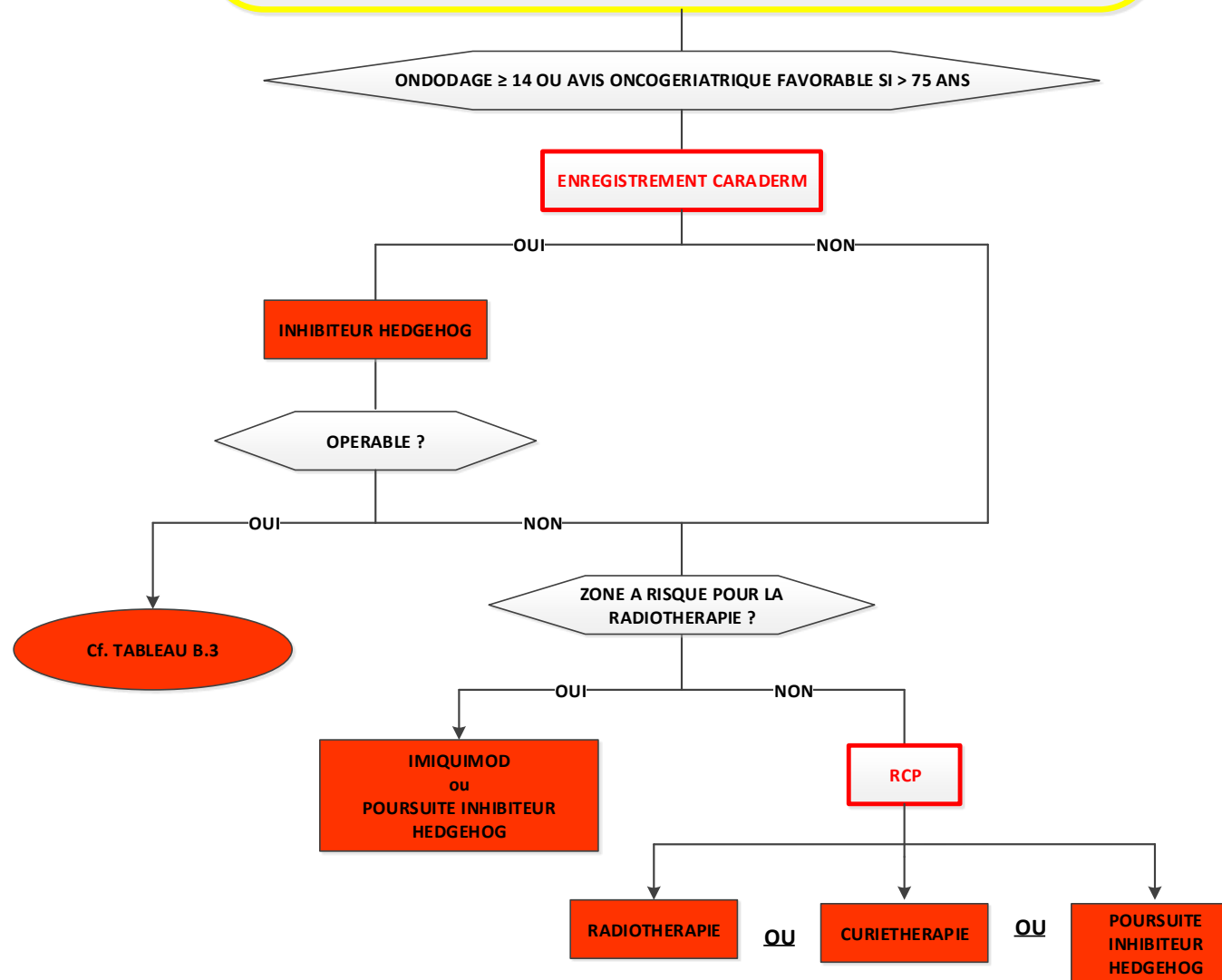


Tableau B.5
CARCINOME BASOCELLULAIRE DE MAUVAIS PRONOSTIC ET INOPERABLE

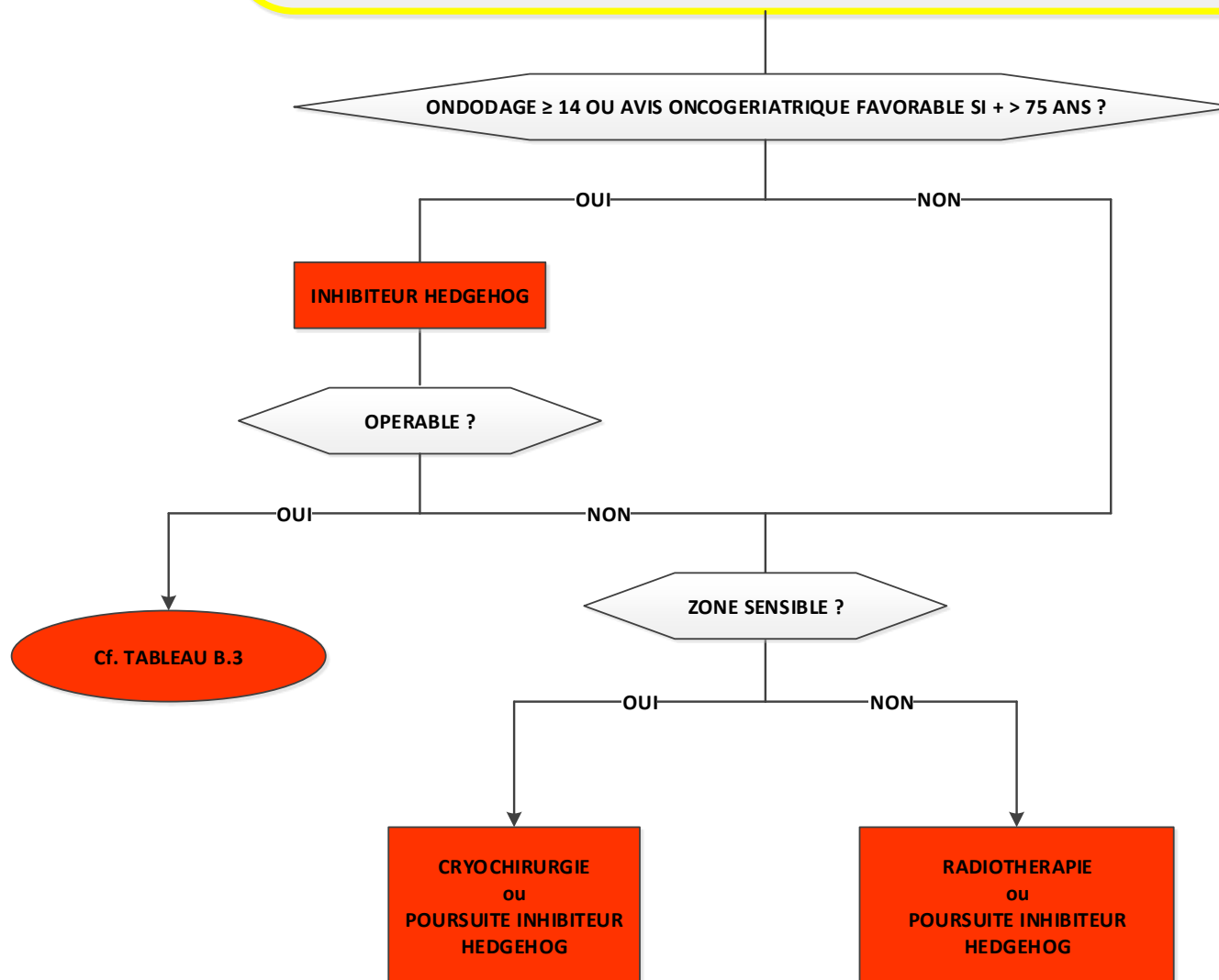


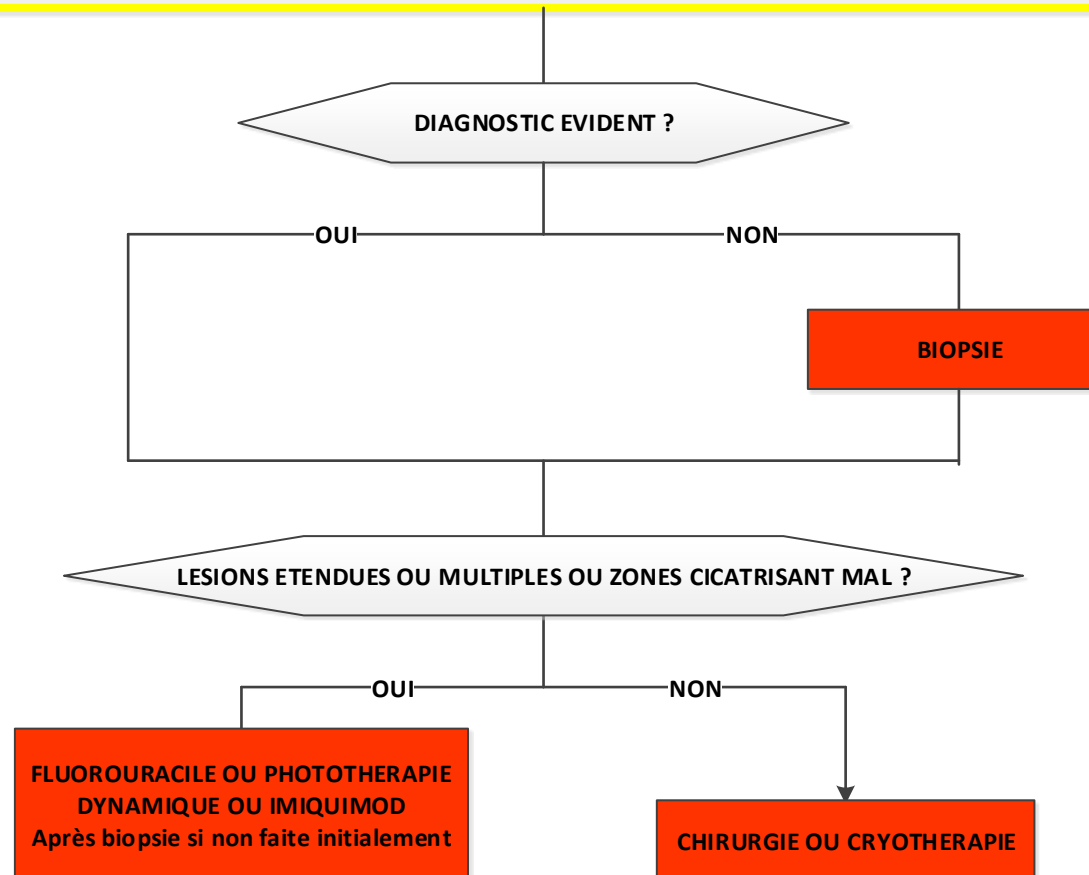
Tableau B.6
CARCINOME BASOCELLULAIRE EN L2

**CARCINOME BASOCELLULAIRE PROGRESSIF SOUS HEDGEHOG
INHIBITEUR**

RCP CARADERM

ANTI-PD-1

**Tableau S.1
MALADIE DE BOWEN**



**Tableau S.2
KERATOACANTHOME**

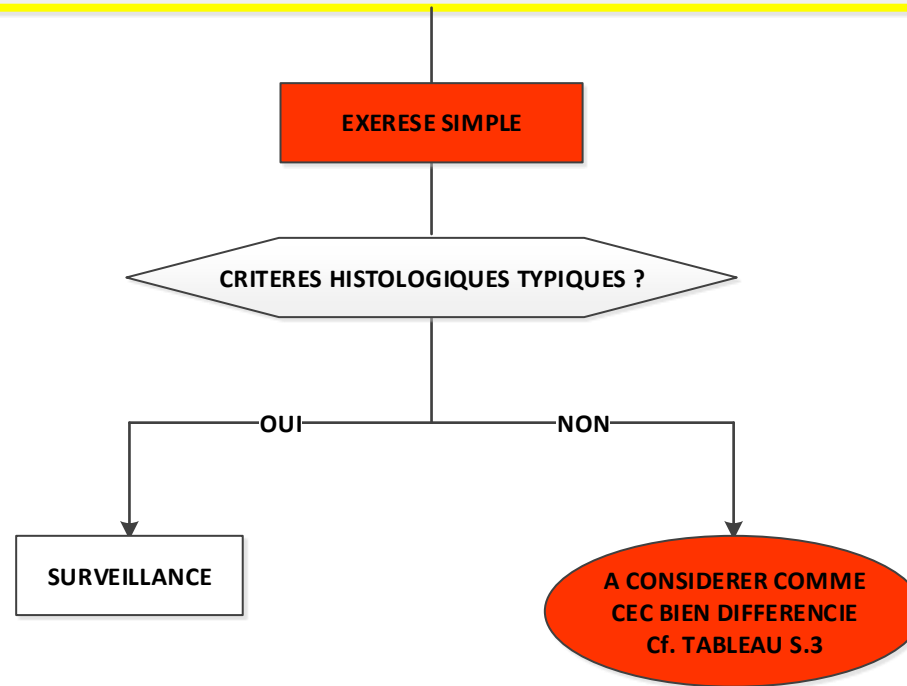


Tableau S.3
CARCINOME EPIDERMOIDE CUTANE SANS CRITERE CLINIQUE DE MAUVAIS PRONOSTIC
(GROUPE 1)

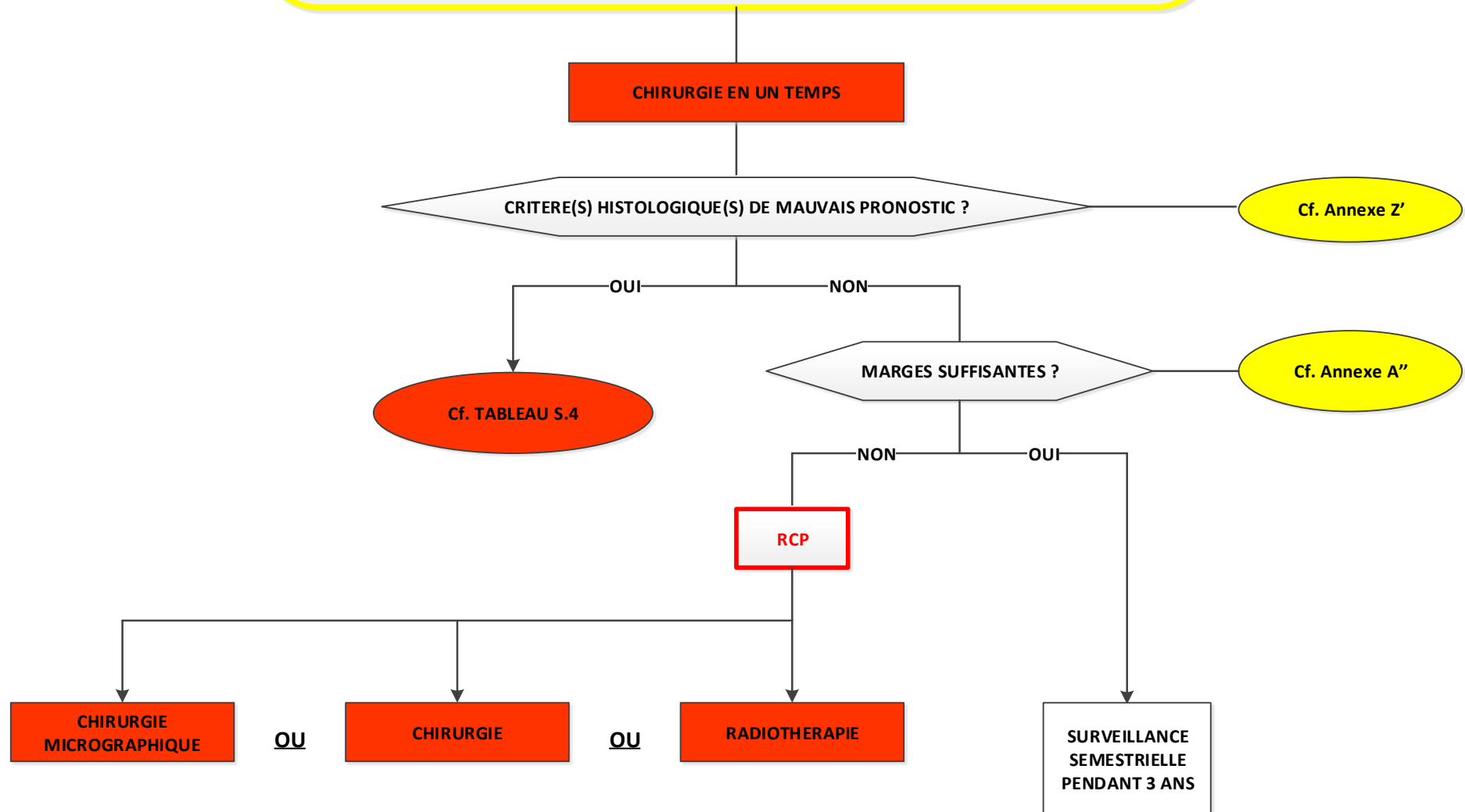


Tableau S.4
CARCINOME EPIDERMOIDE CUTANE AVEC CRITERE(S) CLINIQUE(S) ET/OU HISTOLOGIQUE(S) DE
MAUVAIS PRONOSTIC (GROUPE 2)

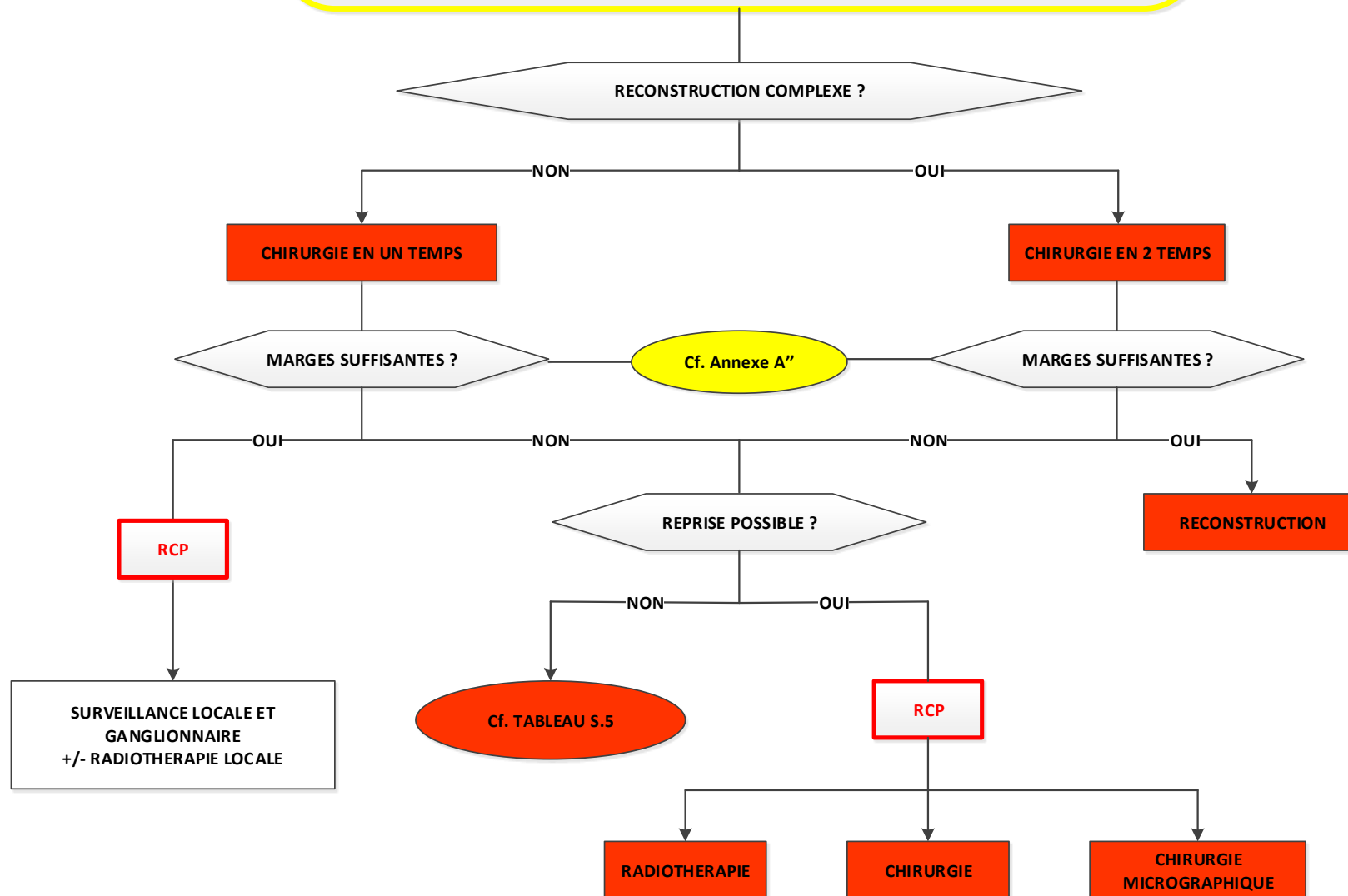


Tableau S.5
CARCINOME EPIDERMOIDE CUTANE INOPERABLE OU AVEC RELIQUAT TUMORAL APRES
CHIRURGIE ET REPRISE IMPOSSIBLE

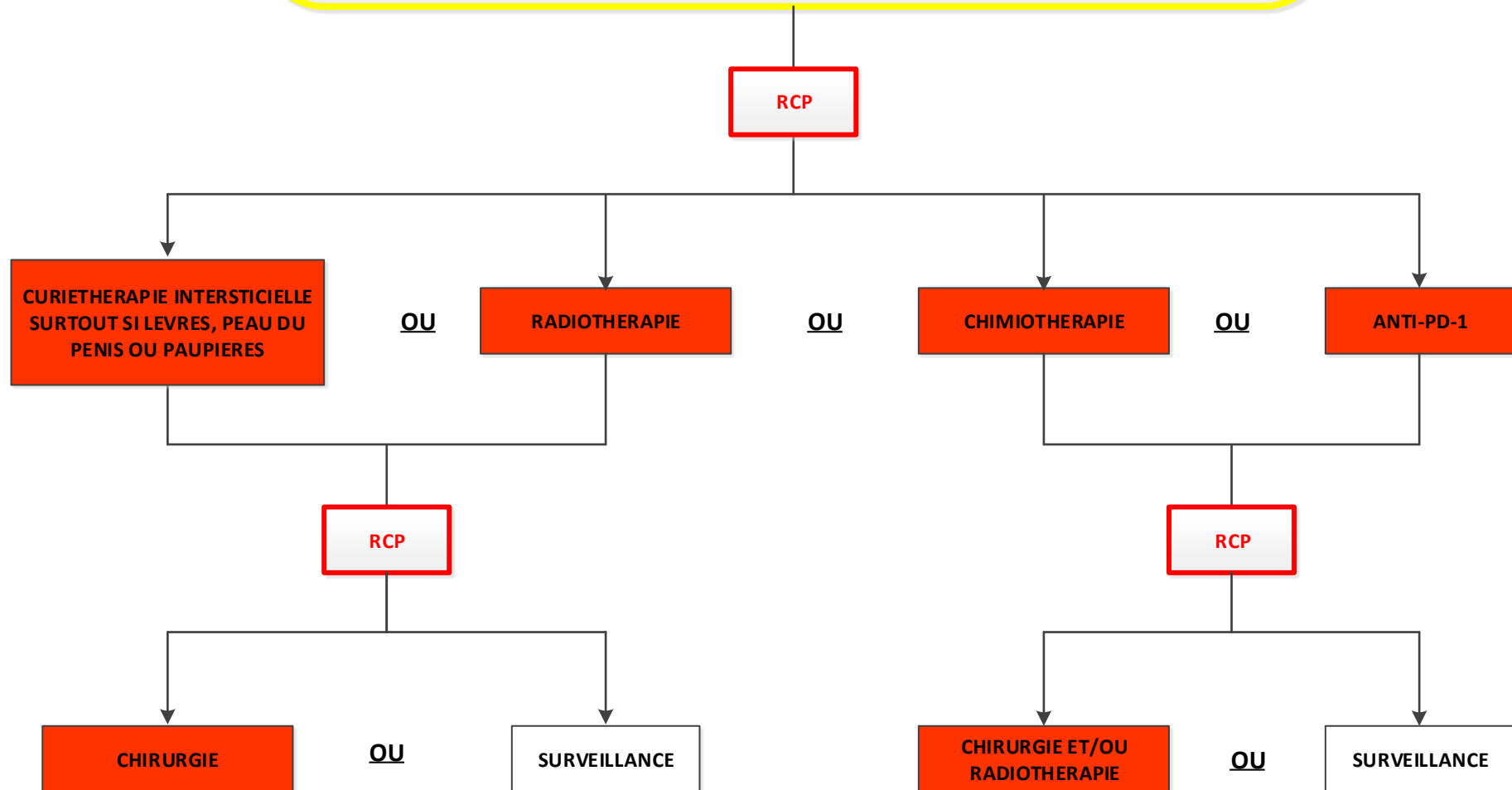


Tableau S.6
CARCINOME EPIDERMOIDE CUTANE AVEC ATTEINTE GANGLIONNAIRE, EN TRANSIT ET/OU METASTATIQUE

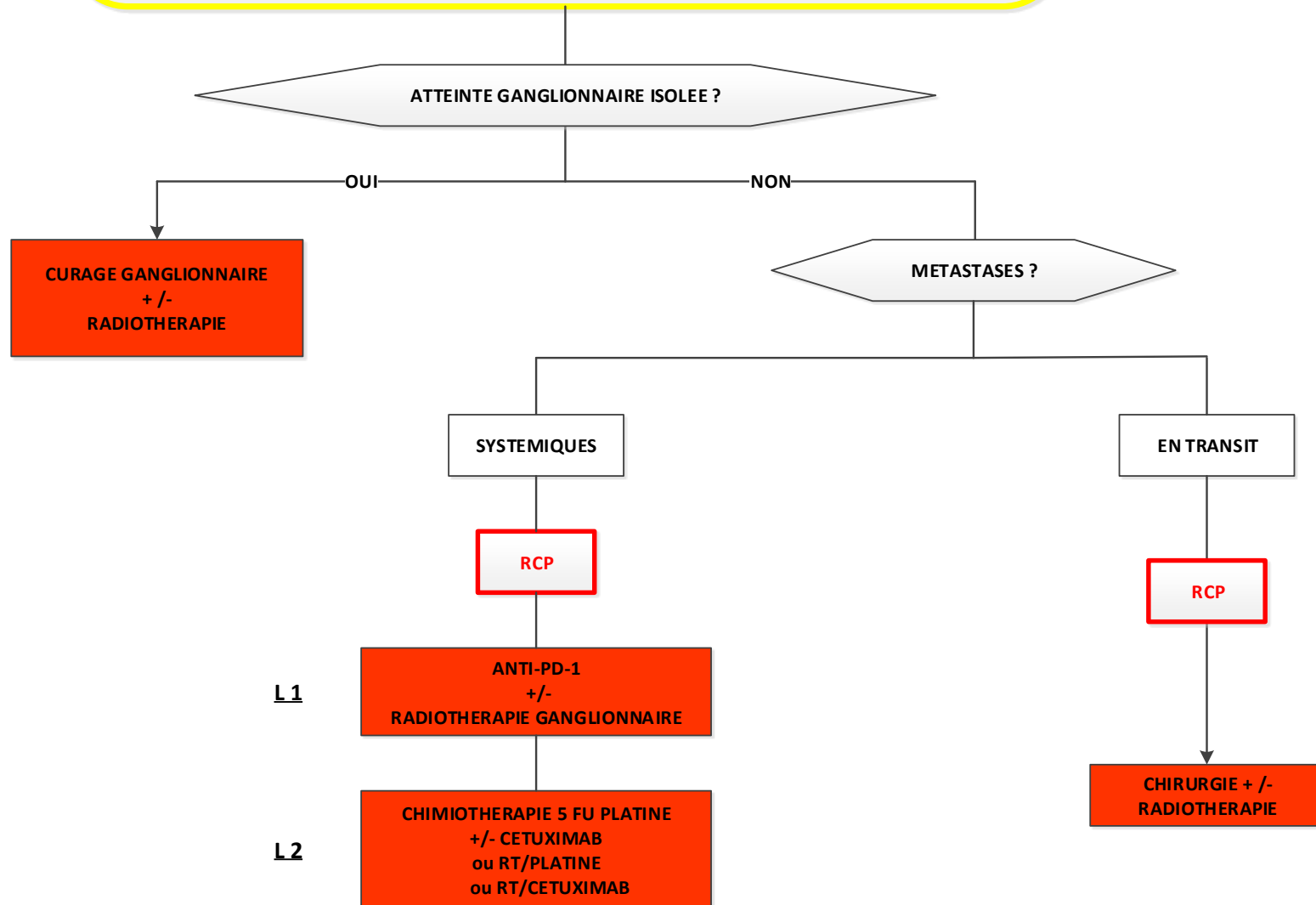


Tableau D.1
SARCOMES CUTANES (SUPERFICIELS) SUSAPONEVROTQUES

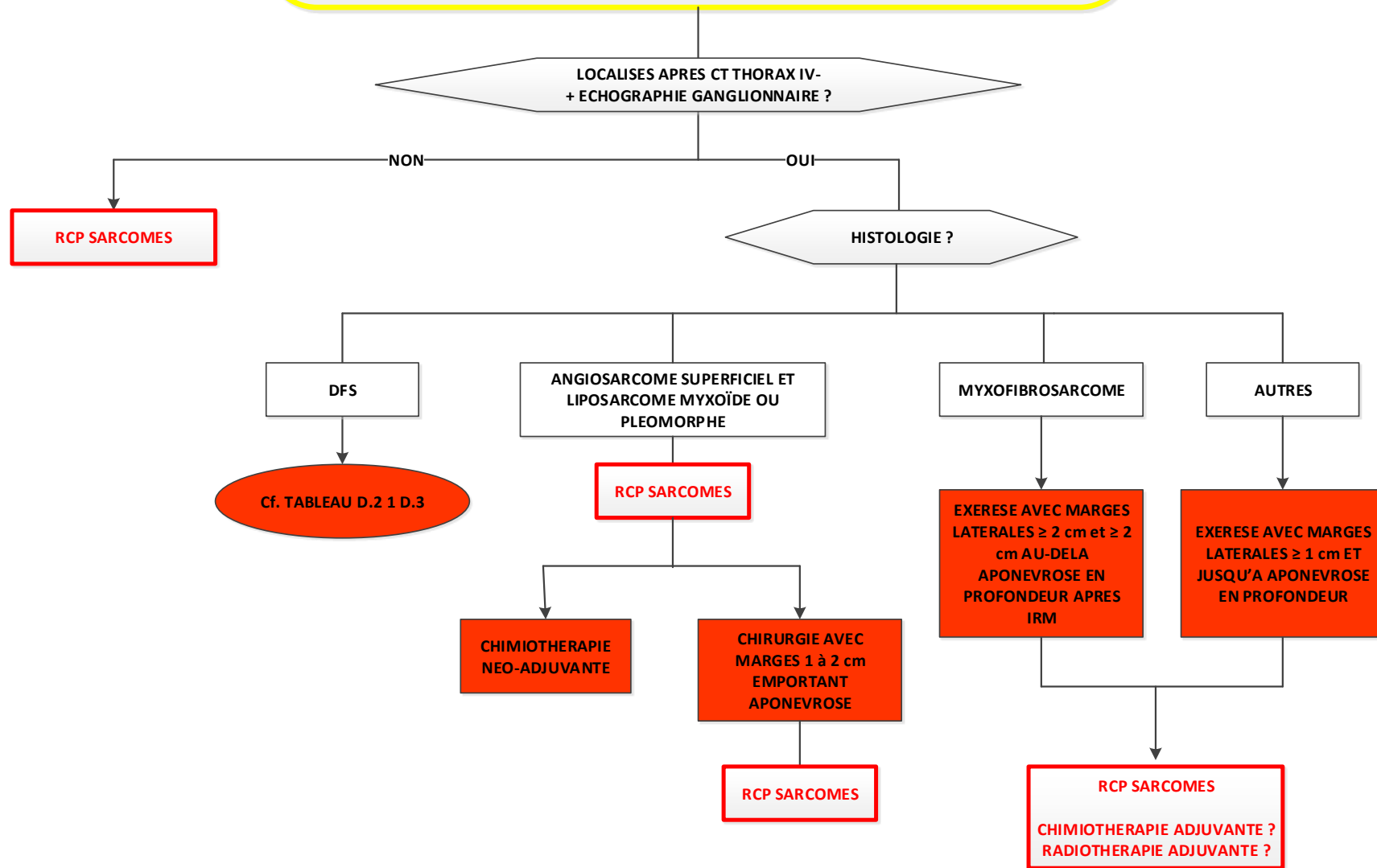


Tableau D.2
DERMATOFIBROSARCOME OPERABLE D'EMBLEE

RCP

CHIRURGIE MICROGRAPHIQUE
1 à 2 cm
À privilégier +++

CHIRURGIE LARGE 3 cm

Tableau D.3
DERMATOFIBROSARCOME NON OPERABLE D'EMBLEE

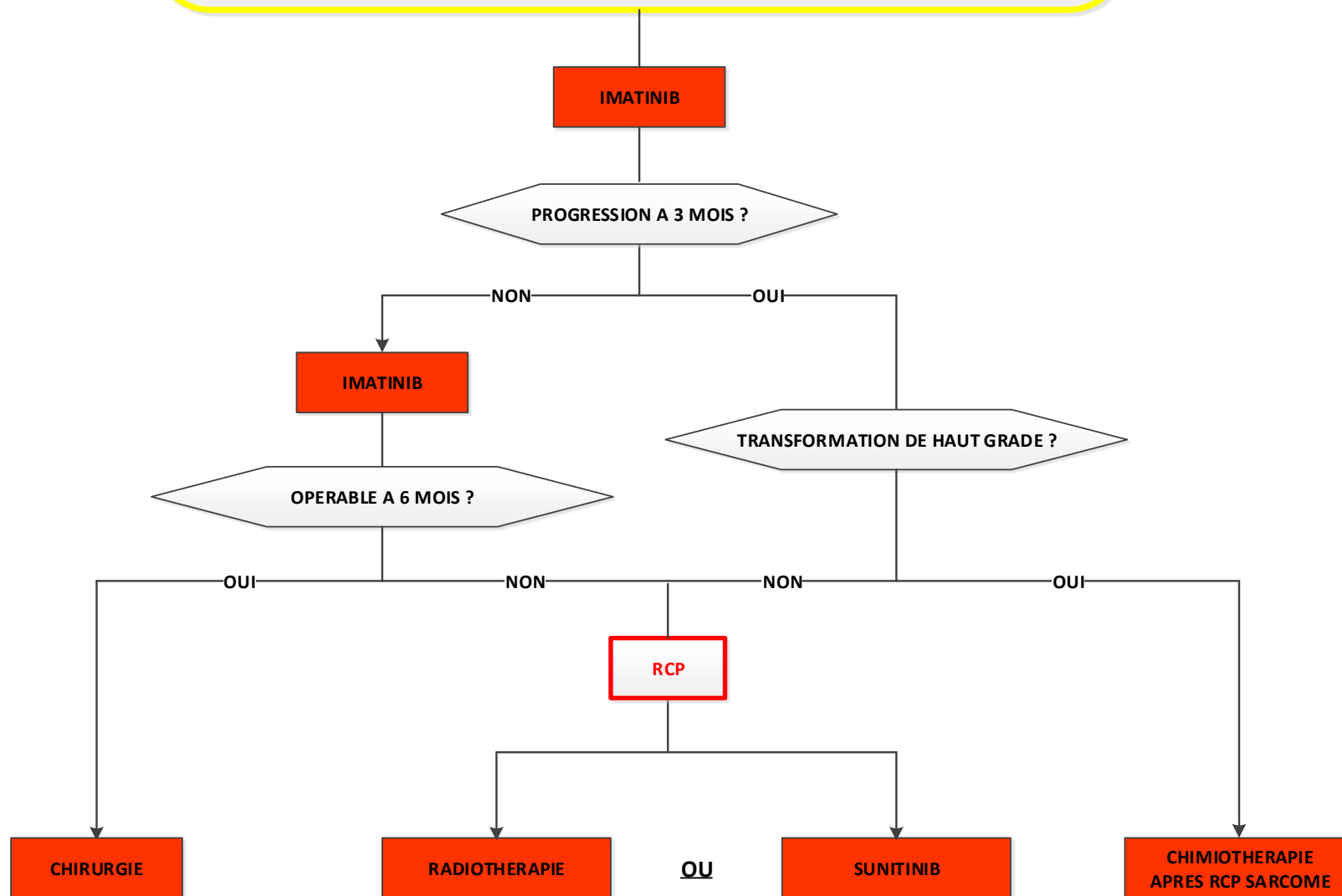


Tableau A.1
CARCINOME ANNEXIEL A DIFFERENCIATION FOLLICULAIRE

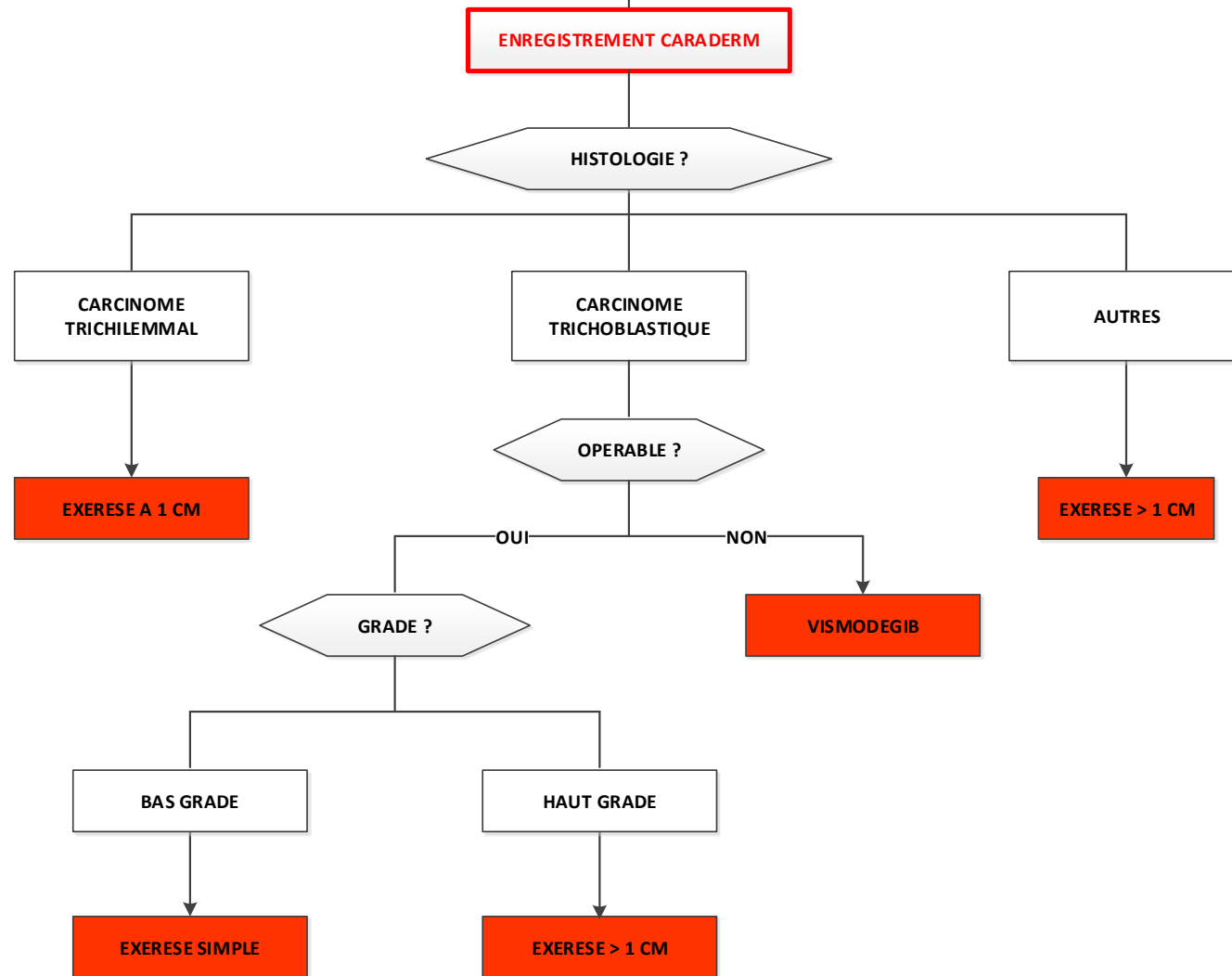


Tableau A.2
CARCINOME ANNEXIEL A DIFFERENCIATION SEBACEE

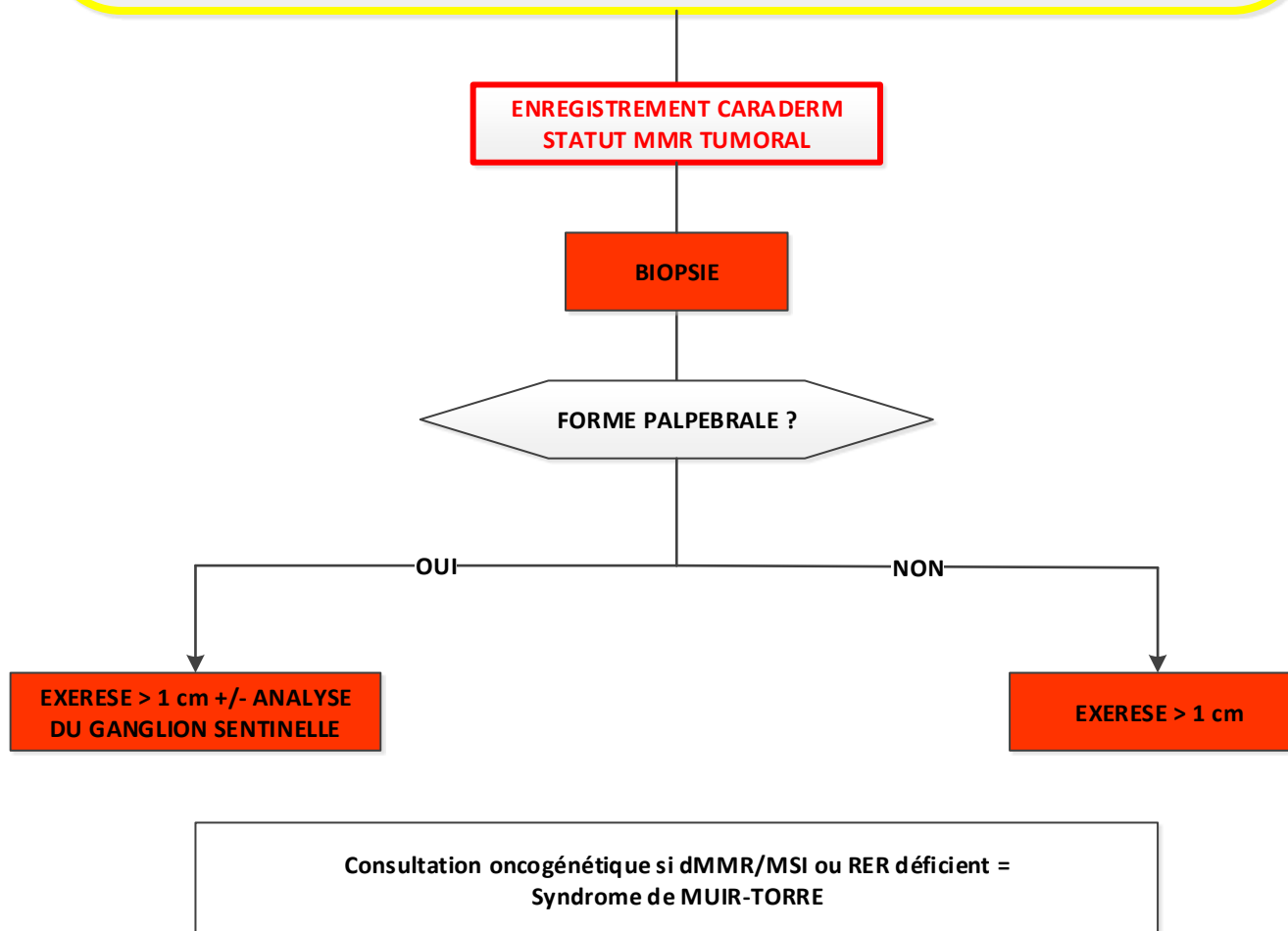


Tableau A.3
CARCINOME ANNEXIEL A DIFFERENCIATION APOCRINE

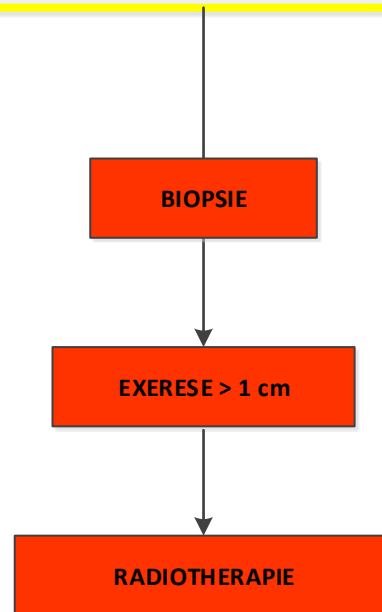


Tableau A.4
CARCINOME ANNEXIEL A DIFFERENCIATION ECCRINE HORS CARCINOME MICROKYSTIQUE

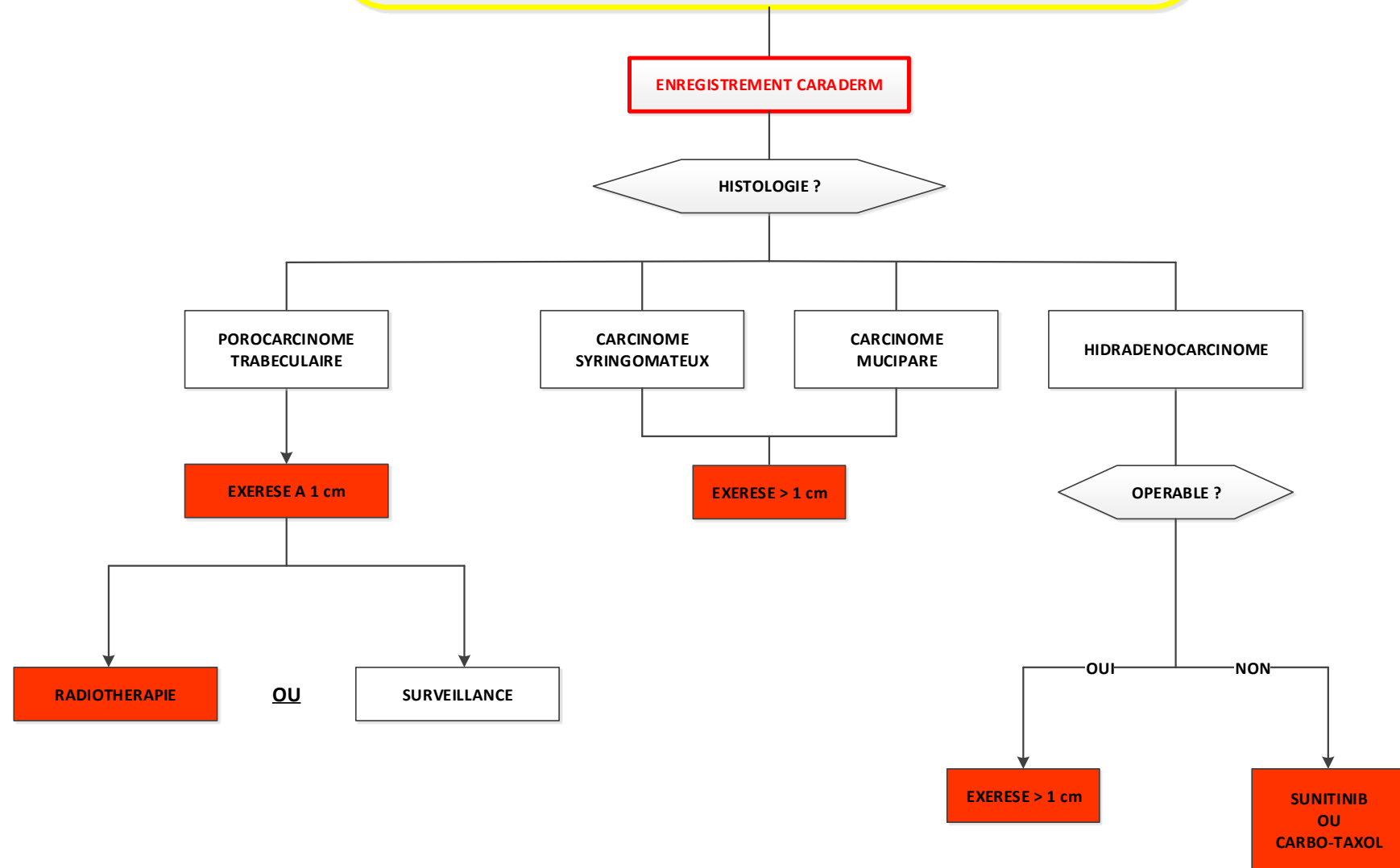
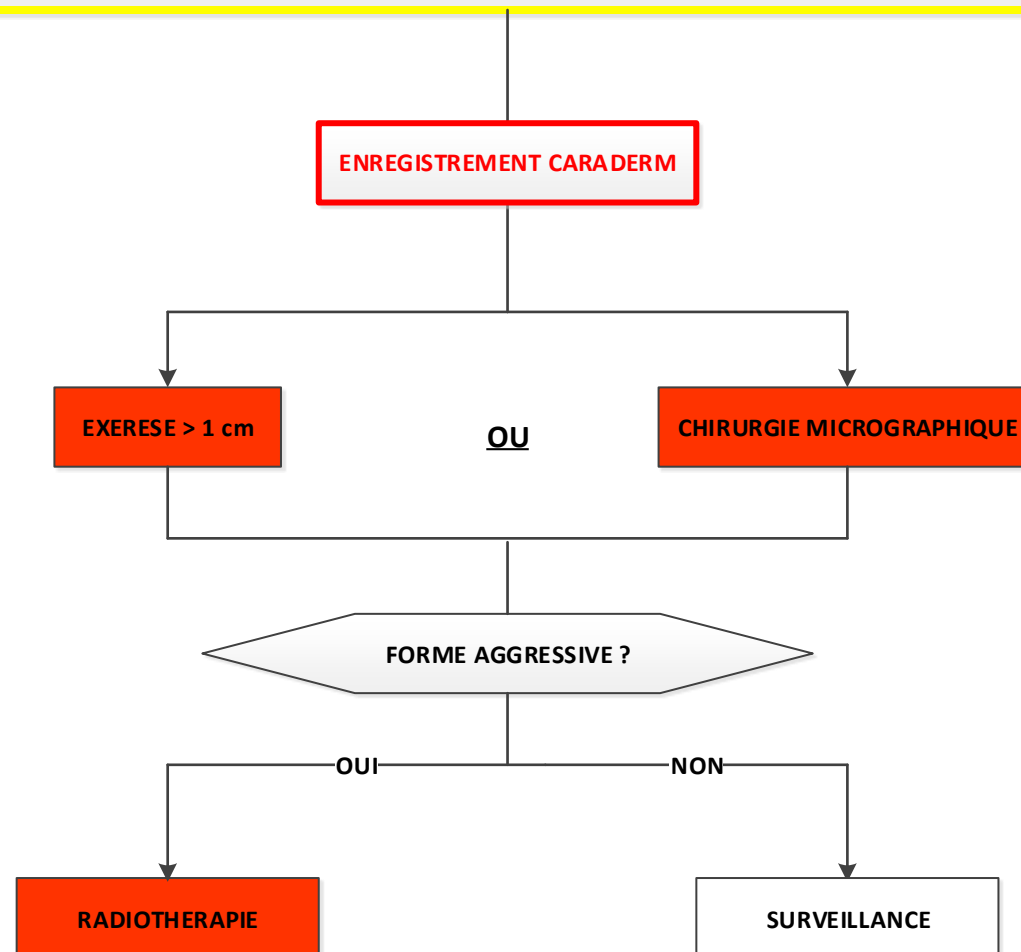


Tableau A.5
CARCINOME ANNEXIEL A DIFFERENCIATION ECCRINE A TYPE DE CARCINOME MICROKYSTIQUE



ANNEXES TECHNIQUES

VERSION INITIALE VALIDÉE LE 23 JUILLET 2001

13^{ème} MISE À JOUR VALIDÉE LE 16 SEPTEMBRE 2016

MÉDECINS RÉDACTEURS :

Dr Stéphane CHEVRIER	Chirurgie Plastique	CHP Saint-Grégoire
Dr Valère CLAUDE	Anatomie Pathologique	Laboratoire Rennes
Dr Isabelle CUMIN	Oncologie Médicale	CH Lorient
Pr Marie-Dominique GALIBERT	Recherche	Université Rennes
Dr Caroline JACOBZONE	Dermatologie	CH Lorient
Pr Franck JEGOUX	Chirurgie ORL	CHU Rennes
Dr Claudia LEFEUVRE	Oncologie Médicale	CEM Rennes
Dr Thierry LESIMPLE	Oncologie Médicale	CEM Rennes
Dr Patrice PLANTIN	Dermatologie	CH Quimper

SOMMAIRE ANNEXES TECHNIQUES

Annexe A	<u>Exérèse diagnostique d'un mélanome</u>	p.88
Annexe B	<u>Examen anatomopathologique d'un mélanome</u>	p.89
Annexe C	<u>Classification AJCC 2009 des mélanomes</u>	p.90
Annexe D	<u>Curage ganglionnaire</u>	p.92
Annexe E	<u>Exérèse chirurgicale d'un mélanome cutané</u>	p.93
Annexe F	<u>Surveillance d'un mélanome traité</u>	p.94
Annexe G	<u>Interféron adjuvant à faible dose</u>	p.95
Annexe H	<u>Radiothérapie du mélanome</u>	p.96
Annexe I	<u>Consultation oncogénétique et mélanome</u>	p.97
Annexe J	<u>Paramètres décisionnels dans le mélanome métastatique</u>	p.99
Annexe K	<u>Recherche des mutations BRAF, NRAS et CKIT (Rennes)</u>	p.100
Annexe L	<u>Recherche des mutations BRAF et CKIT (Brest)</u>	p.101
Annexe M	<u>Traitement ciblé par Vémurafénib (Zelboraf®)</u>	p.102
Annexe N	<u>Fiche Patient Vémurafénib (Zelboraf®)</u>	p.103
Annexe O	<u>Traitement ciblé par Cobimétinib (Cotellic®)</u>	p.105
Annexe P	<u>Fiche patient Cobimétinib (Cotellic®)</u>	p.107
Annexe Q	<u>Traitement ciblé par Dabrafénib (Tafinlar®)</u>	p.110
Annexe R	<u>Fiche patient Dabrafénib (Tafinlar®)</u>	p.111
Annexe S	<u>Immunothérapie par Nivolumab (Optivo®)</u>	p.113
Annexe T	<u>Immunothérapie par Pembrolizumab (Keytruda®)</u>	p.115
Annexe U	<u>Traitement des effets indésirables cutanés des anti-PD-1</u>	p.117
Annexe V	<u>Traitement des effets indésirables gastro-intestinaux des anti-PD-1</u>	p.118
Annexe W	<u>Traitement des effets indésirables endocriniens des anti-PD-1</u>	p.119
Annexe X	<u>Traitement des effets indésirables hépatiques des anti-PD-1</u>	p.120
Annexe Y	<u>Traitement des effets indésirables pulmonaires des anti-PD-1</u>	p.121
Annexe Z	<u>Traitement des effets indésirables rénaux des anti-PD-1</u>	p.122
Annexe A'	<u>Traitement des effets indésirables liés à la perfusion des anti-PD-1</u>	p.123
Annexe B'	<u>Perfusion de membre isolé</u>	p.124
Annexe C'	<u>Immunothérapie par Ipilimumab (Yervoy®)</u>	p.125
Annexe D'	<u>Traitement des effets indésirables immunologiques gastro-intestinaux de l'Ipilimumab (Yervoy®)</u>	p.127
Annexe E'	<u>Traitement des effets indésirables immunologiques hépatiques de l'Ipilimumab (Yervoy®)</u>	p.128
Annexe F'	<u>Traitement des effets indésirables immunologiques cutanés de l'Ipilimumab (Yervoy®)</u>	p.129
Annexe G'	<u>Traitement des effets indésirables immunologiques endocriniens de l'Ipilimumab (Yervoy®)</u>	p.130
Annexe H'	<u>Traitement des effets indésirables immunologiques neurologiques de l'Ipilimumab (Yervoy®)</u>	p.131
Annexe I'	<u>Critères de réponse à l'immunothérapie</u>	p.132
Annexe J'	<u>Traitement ciblé par Imatinib (Glivec®)</u>	p.133
Annexe K'	<u>Fiche patient Imatinib (Glivec®)</u>	p.135
Annexe L'	<u>Chimiothérapie par Dacarbazine (Déticène®)</u>	p.137
Annexe M'	<u>Chimiothérapie par Fotémustine (Muphoran®)</u>	p.138
Annexe N'	<u>Chimiothérapie par Témzolomide (Témodal® ou génériques)</u>	p.139

Annexe O'	<u>Fiche patient Témzolomide (Témodal® ou génériques)</u> -----	p.140
Annexe P'	<u>Classification et bilan d'extension des mélanomes muqueux des VADS</u> -----	p.142
Annexe Q'	<u>Radiothérapie des mélanomes muqueux des VADS</u> -----	p.144
Annexe R'	<u>Chirurgie des mélanomes muqueux des cavités naso-sinusiennes</u> -----	p.145
Annexe S'	<u>Carcinome à cellules de Merkel</u> -----	p.147
Annexe T'	<u>Traitements chirurgicaux des carcinomes basocellulaires</u> -----	p.149
Annexe U'	<u>Histologie des carcinomes basocellulaires</u> -----	p.151
Annexe V'	<u>Formes anatomo-cliniques & groupes pronostiques des carc. basocellulaires</u> -----	p.153
Annexe W'	<u>Radiothérapie des carcinomes basocellulaires</u> -----	p.154
Annexe X'	<u>Traitement ciblé par Vismodébig (Erivedge®)</u> -----	p.156
Annexe Y'	<u>Fiche patient Vismodébig (Erivedge®)</u> -----	p.158
Annexe Z'	<u>Classification pronostique des carcinomes épidermoïdes cutanés</u> -----	p.160
Annexe A''	<u>Chirurgie et histologie des carcinomes épidermoïdes cutanés</u> -----	p.162
Annexe B''	<u>Surveillance des carcinomes épidermoïdes cutanés</u> -----	p.163
Annexe C''	<u>Classification des tumeurs annexielles cutanées malignes</u> -----	p.164



ANNEXE A : EXÉRÈSE DIAGNOSTIQUE D'UN MÉLANOME

Version 13 validée le
16 septembre 2016

En présence d'une lésion suspecte de mélanome, l'attitude standard implique l'exérèse limitée mais complète, passant donc au-delà des limites macroscopiques avec une marge de 2 millimètres environ, allant jusqu'à l'hypoderme inclus, sous anesthésie locale.

L'incision sera le plus souvent elliptique ; le grand axe sera orienté dans le sens des lignes cutanées mais aussi de manière à permettre une réexcision avec le minimum de perte cutanée.

Toutes les pièces d'exérèse ou de biopsies doivent être impérativement adressées en totalité à un anatomopathologiste ; l'examen extemporané n'a aucune raison d'être à ce stade.

Le compte rendu opératoire doit indiquer la marge d'exérèse choisie car, après fixation, la rétraction de la pièce rend cette mesure aléatoire.

L'estimation correcte de l'épaisseur nécessitant l'examen de toute la lésion et cette épaisseur n'étant donnée que par l'examen histologique, il est donc logique d'attendre le résultat avant une reprise chirurgicale afin de décider de la marge adéquate.

L'exérèse doit être réalisée de préférence à l'aide d'un bistouri à lame blanche plutôt qu'au bistouri électrique ou au laser.

Pour les lésions dont la surface ou la localisation rend l'exérèse complète d'emblée difficile, une biopsie partielle peut être faite à visée diagnostique ; en cas de discordance entre l'examen clinique et les résultats de l'examen anatomopathologique, cette biopsie doit être répétée.

La biopsie doit atteindre l'hypoderme, être de taille suffisante (*punch* ≥ 4 mm) et elle doit être réalisée dans les zones les plus épaisses et les plus foncées de la lésion ; il faut proscrire les biopsies à la pince, les curetages, les *shavings*.

Pour les lésions unguéales ou périunguéales, la biopsie doit intéresser le repli cutané et/ou la matrice unguéale ; un prélèvement limité à l'ongle est sans valeur.



ANNEXE B : EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE D'UN MÉLANOME

Version 13 validée le
16 septembre 2016

L'âge, le sexe du patient et le site de la lésion sont indispensables à l'interprétation anatomopathologique.

Le diagnostic et l'histopronostic sont établis sur coupe histologique standard en coloration courante ; le fixateur utilisé sera le formol ou l'AFA donnant une meilleure qualité de coupe et de définition, particulièrement importante pour mesurer l'épaisseur de la lésion.

Les berges d'exérèse de la pièce opératoire doivent être marquées de préférence avant la fixation et au bloc opératoire ; le marquage doit se faire avec des encres de Chine de couleurs différentes, en évitant les bavures.

Pour les très petites lésions (moins de 5 mm), un plan de coupe passant par le centre de la lésion peut suffire ; pour les lésions de taille supérieure, plusieurs plans de coupe sont nécessaires.

L'immunohistochimie ne permet pas le diagnostic de malignité et ne doit pas être réalisée de manière systématique ; en revanche, elle peut être utile pour confirmer la nature mélanocytaire d'une lésion cutanée de présentation inhabituelle, primitive ou secondaire (en particulier non pigmentée), ou surtout d'une métastase ganglionnaire inaugurale ou autre.

Le compte rendu anatomopathologique doit comporter 7 critères indispensables :

- le type histologique ;
- le diagnostic de la nature mélanocytaire et de la malignité ;
- l'épaisseur maximum en millimètres (indice de Breslow) ;
- l'état des marges d'exérèse (*in sano* ou non) ;
- l'existence ou non d'une zone de régression ;
- l'existence ou non d'une ulcération ;
- l'activité mitotique si l'épaisseur est inférieure ou égale à 1 mm.

Les autres indications sont facultatives : niveau de Clark, lésion préexistante, emboles, perméation, type cellulaire, *stroma* réaction, phase de croissance.

En cas de difficulté diagnostique entre une tumeur bénigne et maligne, une étude FISH peut être effectuée auprès du Pr Marc-Antoine Belaud-Rotureau :

Monsieur le Professeur Marc-Antoine Belaud-Rotureau

Service de Cytogénétique et Biologie Cellulaire

CHU Pontchaillou

2, rue Henri Le Guilloux

35033 Rennes

Téléphone : 02-99-28-43-89

Fax : 02-99-28-43-90

E-mail : marc-antoine.belaud-rotureau@chu-rennes.fr





ANNEXE C : CLASSIFICATION AJCC 2009 DES MÉLANOMES

Version 13 validée le
16 septembre 2016

T	Epaisseur de la tumeur	Ulcération/Mitoses
Tis	NA	NA
T1	≤ 1,0 mm	a : sans ulcération et mitoses < 1/mm ² b : avec ulcération et/ou mitoses ≥ 1/mm ²
T2	1,01 - 2,0 mm	a : sans ulcération b : avec ulcération
T3	2,01 - 4,0 mm	a : sans ulcération b : avec ulcération
T4	> 4,0 mm	a : sans ulcération b : avec ulcération
N	Nombre de ganglions envahis	Micro/Macrométastases
N0	Aucun	NA
N1	1 ganglion	a : micrométastase* b : macrométastase**
N2	2 - 3 ganglions	a : micrométastases* b : macrométastases** c : métastase(s) en transit et/ou nodule(s) satellite(s) sans ganglion métastatique
N3	• ≥ 4 ganglions métastatiques • ou ganglions fixés, • ou métastase(s) en transit, • ou nodule(s) satellite(s), avec ganglion(s) métastatique(s)	
M	Site	Lactate Déshydrogénase sérique
M0	Pas de métastase à distance	NA
M1a	Cutané, sous-cutané ou ganglionnaire à distance	Normale
M1b	Poumon	Normale
M1c	• tout autre site métastatique viscéral, • tout site métastatique	Normale Elevée

* : Les micrométastases sont diagnostiquées après analyse du ganglion sentinelle.

**** :** Les macrométastases sont détectées par l'examen clinique et confirmées par l'examen anatomopathologique.

Classification clinique*				Classification histologique**			
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
III	Tout T	N > N0	M0	IIIA	T1-4a	N1a	M0
				IIIB	T1-4a	N2a	M0
					T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
IV	Tout T	Tout N	M1	IIIC	T1-4a	N2c	M0
					T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
					Tout T	N3	M0
IV	Tout T	Tout N	M1	IV	Tout T	Tout N	M1

***** : La classification clinique inclut l'analyse histologique de la tumeur primitive et l'évaluation clinique et/ou radiologique des métastases ; par convention, elle doit être utilisée après exérèse complète du mélanome primitif avec évaluation clinique des métastases régionales et à distance.

****** : La classification histologique inclut l'analyse histologique de la tumeur primitive et l'examen anatomopathologique des ganglions régionaux après exérèse partielle (cad analyse du ganglion sentinelle) ou curage ganglionnaire ; les patients de stades histologiques 0 et IA sont l'exception : ils ne nécessitent pas d'évaluation histologique des ganglions régionaux.



ANNEXE D : CURAGE GANGLIONNAIRE

Version 13 validée le
16 septembre 2016

En cas d'atteinte ganglionnaire inguinale, l'indication d'un curage inguinocrural est formelle : ce curage devra ramener si possible au moins 7 ganglions et il sera superficiel sauf en cas d'atteinte macroscopique et/ou du ganglion de Cloquet où il devra être également profond ; la réalisation d'un curage ilio-obturateur associé au curage inguinocrural est très discutée et, en l'absence de bénéfice prouvé, il n'est pas recommandé d'effectuer un curage ilio-obturateur de manière systématique, mais on peut recommander de vérifier l'absence d'anomalies peropératoires des sites ganglionnaires d'amont.

En cas d'atteinte ganglionnaire axillaire, il convient d'effectuer un curage axillaire complet des 3 étages de Berg ; ce curage doit ramener si possible au moins 10 ganglions.

En cas d'atteinte ganglionnaire cervicale, la chirurgie comporte au minimum un curage de la chaîne ganglionnaire atteinte mais l'indication d'un curage élargi aux chaînes ganglionnaires voisines homolatérales est recommandée en cas d'atteinte importante et le curage doit ramener si possible 20 ganglions.

L'examen anatomopathologique du curage doit obéir à certaines règles :

- il faut au moins une coupe passant par le centre de chaque ganglion ;
- il faut indiquer le nombre de ganglions examinés, le nombre de ganglions envahis et les ruptures capsulaires ;
- si les ganglions sont envahis, il est souhaitable d'indiquer le nombre de ganglions de plus de 3 cm et la taille du plus volumineux ;
- si les ganglions ne paraissent pas envahis macroscopiquement, il est recommandé de faire des coupes sériées macroscopiques et inclure le ou les ganglion(s) suspect(s) en totalité ;
- si les ganglions ne paraissent pas envahis à l'examen microscopique, il est recommandé de rechercher des métastases occultes par l'immunohistochimie.

Cette technique est applicable en cas d'envahissement ganglionnaire d'un mélanome, d'une tumeur de Merkel et d'un carcinome épidermoïde cutané, mais dans ces 2 dernières situations, le nombre de ganglions enlevés peut être moins important que pour un mélanome.



ANNEXE E : EXÉRÈSE CHIRURGICALE D'UN MÉLANOME CUTANÉ

Version 13 validée le
16 septembre 2016

Les marges d'exérèse des mélanomes sont fonction de leur épaisseur (indice de Breslow) et sont les suivantes :

- mélanome intra-épidermique (*in situ*) : marge de 0,5 cm ;
- mélanome de Dubreuilh : marge de 1 cm (marge de 0,5 cm acceptable pour des raisons anatomiques, fonctionnelles et/ou esthétiques sous couvert d'un contrôle histologique strict des berges) ;
- Breslow < 1 mm sans ulcération ni régression : marges de 1 cm ;
- Breslow $\geq$ 1 mm et/ou ulcération et/ou régression : marges de 1 à 2 cm ;
- Breslow $\geq$ 2 mm : marges de 2 cm.

Lors de la reprise chirurgicale, le chirurgien doit réaliser un dessin précis de sa reprise, à l'aide d'un centimètre, en joignant un schéma dûment annoté avec la pièce ; il est impératif de bien orienter cette pièce et de préciser la marge d'exérèse choisie dans toutes les directions avec exactitude.

L'incision sous-cutanée sera oblique vers la périphérie pour enlever le maximum de lymphatiques sous-cutanés. L'exérèse doit emporter toute la graisse sous-cutanée, le fascia pouvant être quant à lui respecté.

Le mode de réparation est généralement la greffe épidermique qui doit être prélevée à distance et du côté controlatéral à la lésion, cette greffe étant en principe effectuée dans le même temps opératoire sauf pour la plante du pied ; la suture directe est également fréquemment utilisée dans la réparation des pertes de substance de l'abdomen ou du dos.

Un mélanome unguéal ou de l'extrémité d'un doigt doit être traité par amputation partielle, enlevant la dernière phalange et l'articulation interphalangienne adjacente ; pour les 4 derniers orteils, l'amputation complète jusqu'à l'articulation métatarsophalangienne est souvent pratiquée car elle n'entraîne aucune séquelle fonctionnelle notable.

Seules des lésions volumineuses et/ou avec des lésions en transit doivent imposer l'amputation complète d'un doigt ou du premier orteil.

Au niveau de l'oreille, l'épaisseur du mélanome conditionne la marge d'exérèse, comme dans les autres localisations ; un mélanome de faible épaisseur pourra donc être traité par une excision partielle en respectant les marges habituelles.

En cas de mélanome de Dubreuilh *in situ* du visage, étendu ou périonifical, une chirurgie micrographique peut être proposée [cf. Annexe T' : Traitements chirurgicaux des carcinomes basocellulaires].



ANNEXE F : SURVEILLANCE D'UN MÉLANOME TRAITÉ

Version 13 validée le
16 septembre 2016

Elle est fonction du stade initial du mélanome.

Mélanome *in situ* (stade 0) :

- examen clinique complet tous les 6 mois pendant 2 ans puis tous les ans à vie ;
- éducation à l'autodépistage ;
- pas d'imagerie systématique.

Stade I :

- examen clinique complet tous les 6 mois pendant 5 ans puis tous les ans à vie ;
- éducation à l'autodépistage ;
- pas d'imagerie systématique.

Stades II :

- examen clinique complet tous les 3 mois pendant 5 ans puis tous les ans à vie ;
- éducation à l'autodépistage ;
- échographie locorégionale tous les 6 mois pendant 5 ans en l'absence d'analyse initiale du ganglion sentinelle ;
- scanner corps entier à 6 et 12 mois si et seulement si traitement adjuvant par Interféron à faible dose ;

Stades III :

- examen clinique complet tous les 3 mois pendant 5 ans puis tous les 6 mois pendant 5 ans puis tous les ans à vie ;
- éducation à l'autodépistage ;
- échographie locorégionale tous les 6 mois pendant 5 ans en l'absence de curage initial (stade IIIA et N+ < 0,1 mm) ;
- TEP-FDG avec coupes encéphaliques ou scanner cérébral (membres), ou scanner corps entier (hors membres) semestriel les 3 premières années si et seulement si stade IIIB ou IIIC.

L'examen clinique doit comporter systématiquement :

- un interrogatoire complet à la recherche d'anomalies d'apparition récente ;
- la palpation de la cicatrice d'exérèse et des aires ganglionnaires régionales ;
- la recherche d'un 2^{ème} mélanome primitif.

Le score pronostique évaluant le risque de récurrence peut être calculé sur le site www.adjuvantonline.com.

En cas d'antécédents personnels ou familiaux de mélanome +/- cancer du pancréas, une consultation oncogénétique peut être proposée [cf. Annexe I : Consultation oncogénétique et mélanome].



ANNEXE G : INTERFÉRON ADJUVANT A FAIBLE DOSE

Version 13 validée le
16 septembre 2016

Le traitement par Interféron (IFN) à faible dose selon le schéma de Grob peut être proposé :

- chez les patients de moins de 75 ans ;
- opérés d'un mélanome d'indice de Breslow > 1,5 mm ;
- ulcéré (l'indication n'est pas retenue par le GROUM pour les mélanomes non ulcérés) ;
- sans analyse du Ganglion Sentinelle (GS) ou avec analyse positive du GS (avec ou sans curage complémentaire), mais pas en cas d'analyse négative du GS ou d'atteinte ganglionnaire macroscopique ;
- sans atteinte métastatique clinique ou scannographique ;
- avec des constantes hématologiques normales ou subnormales ;
- avec une créatininémie et des enzymes hépatiques inférieures à 1,5 fois la normale ;
- dont le traitement par IFN peut débuter dans les 6 semaines après l'exérèse.

L'IFN s'administre sous forme de ROFERON® à 3 millions d'UI, par voie sous-cutanée 3 fois par semaine pendant 18 mois, en fin d'après-midi, d'abord par une infirmière, puis si possible par le patient lui-même ou son conjoint ; l'INTRONA® 18 MUI en stylo multidose peut également être utilisé.

Un traitement prophylactique par Paracétamol doit être systématiquement prescrit en début de traitement (par exemple Paracétamol 1 g lors de chaque injection, 6H après puis le lendemain si nécessaire, sans dépasser 3 à 4 g par jour) ; les autres effets secondaires peuvent nécessiter la prise d'antiémétiques en cas de nausées (par exemple Métoclopramide LP 1 cp matin et soir) ou d'anxiolytiques et/ou d'hypnotiques en cas de troubles de l'humeur et/ou du sommeil (par exemple Alprazolam 0,25 à 0,5 mg/j et/ou Zolpidem 5 à 10 mg le soir).

La surveillance de la tolérance du traitement implique :

- tous les 3 mois : examen clinique, numération formule sanguine-plaquettes, dosage des transaminases, de la créatinine et de la glycémie ;
- tous les 6 mois : dosage de la TSH ;
- en cas d'effet secondaire de grade 3, le traitement doit être interrompu jusqu'à disparition de la toxicité, repris alors à la posologie d'1,5 millions d'UI puis éventuellement réaugmenté à 3 millions d'UI.

La vérification de l'absence d'évolution de la maladie justifie la réalisation d'un scanner corps entier (ou d'une TEP-FDG + un scanner cérébral en cas de mélanome d'un membre) à 6 mois et un an de traitement.

Les femmes et les hommes traités et en période d'activité génitale doivent recourir à une contraception efficace.



ANNEXE H : RADIOTHÉRAPIE DU MÉLANOME

Version 13 validée le
16 septembre 2016

La radiothérapie de la tumeur primitive ou des ganglions peut être proposée en cas d'atteinte importante et/ou de récurrences itératives en cas de risque élevé de récurrence régionale :

- rupture capsulaire ;
- et nombre de ganglions envahis supérieur ou égal à 1 (parotide), 2 (cervical ou axillaire) ou 3 (inguinal) ;
- et taille supérieure ou égale à 3 cm (cervical ou axillaire) ou 4 cm (inguinal) ;
- et chirurgie ultérieure refusée *à priori* par le chirurgien.

Le fractionnement et l'étalement de la radiothérapie sont fonction de l'état général du malade et de la localisation, et la dose totale est fonction du site tumoral :

- lorsque l'état général du patient le permet : 48 Gy en 20 fractions et 26 jours ; si la moelle épinière est incluse dans le champ d'irradiation, la réduction médullaire est faite à 36 Gy ;
- lorsque l'état général du patient est altéré : 20 Gy en 5 séances et 5 jours.

En cas de métastase(s) osseuse(s) :

- en postopératoire, après ostéosynthèse ou cimentoplastie d'une fracture avérée ou menaçante : 36 Gy en 15 fractions et 19 jours ;
- en l'absence de chirurgie : 48 Gy en 20 fractions et 26 jours.

En cas de métastase(s) cérébrale(s) :

- en postopératoire après exérèse incomplète d'une métastase unique : 36 Gy en 15 fractions et 19 jours sur la zone opératoire ;
- inopérable(s) et symptomatique(s) : 36 Gy en 15 fractions et 19 jours sur l'encéphale en totalité avec chimiothérapie concomitante par Fotemustine ou Temozolomide chez les patients BRAF sauvage ;
- une corticothérapie doit systématiquement être prescrite pendant toute la durée de la radiothérapie (par exemple Méthylprednisolone 32 mg le matin).

Une radiothérapie en condition stéréotaxique peut également être proposée en cas de métastase cérébrale ou viscérale unique.

En cas d'effet secondaire de grade 3, le traitement doit être interrompu jusqu'à disparition de la toxicité.



ANNEXE I : CONSULTATION ONCOGÉNÉTIQUE ET MÉLANOME

Version 13 validée le
16 septembre 2016

Le risque de mélanome est augmenté :

- en cas de présence de très nombreux nævi quel qu'en soit le type ;
- en cas de présence de nævi atypique ;
- en cas d'antécédent familiaux.

Une consultation d'oncogénétique peut être proposée à un patient dans un but d'information et de recherche dans les situations suivantes :

- ≥ 3 cas dans une même branche parentale ;
- mélanomes multiples chez un même patient ;
- ≥ 2 cas dans une même branche parentale dont un avant 50 ans ;
- ≥ 2 cas dans une même branche parentale plus un cancer du pancréas.

En cas de suspicion de forme familiale, l'attitude suivante doit être proposée :

- protection solaire renforcée ;
- examen dermatologique annuel à partir de l'âge de 10 ans, voire plus tôt en cas de nævi atypiques ;
- +/- examen mensuel par le patient et la famille et photographie des nævi atypiques.

2 consultations d'oncologie génétique existent en Bretagne pour le mélanome :

- à Rennes :

Madame le Docteur Louise Crivelli et Monsieur le Docteur Philippe Denizeau

Unité d'Oncologie Génétique

Centre Eugène Marquis

CS44229

35042 Rennes Cedex

Téléphone : 02-99-25-31-40

E-mail : l.crivelli@rennes.unicancer.fr
p.denizeau@rennes.unicancer.fr

Service de génétique

CHU Hôpital Sud

BP 90347

35203 Rennes cedex 2

Téléphone : 02-99-26-67-44

E-mail : louise.crivelli@chu-rennes.fr
philippe.denizeau@chu-rennes.fr

- à Brest :

Monsieur le Docteur Bruno Sassolas

Institut de Cancérologie et d'Hématologie

CHU Morvan

Avenue Foch

29609 Brest Cedex

Téléphone : 02-98-22-37-40

E-Mail : bruno.sassolas@chu-brest.fr



ANNEXE J : PARAMÈTRES DÉCISIONNELS DANS LE MÉLANOME MÉTASTATIQUE

Version 13 validée le
16 septembre 2016

Les paramètres de décision thérapeutique sont liés au patient, au mélanome et au traitement (et à la réglementation !).

Paramètres liés au patient :

Paramètres	Pronostic « Favorable »	Pronostic « Défavorable »
Age	≤ 70 ans 70-75 ans et G8 > 14	> 75 ans 70-75 ans et G8 ≤ 14
Etat Général	OMS ≤ 2	OMS ≥ 3
Comorbidités (cardiovasculaire, auto-immune...)	Non Minimes	Oui Importantes

Paramètres d'évolutivité liés au mélanome :

Paramètres	Pronostic « Favorable »	Pronostic « Défavorable »
Symptomatologie liée au mélanome	Non Minime	Oui Importante
Risque fonctionnel/vital	Non	Oui
Stade	IIIc-M1a-M1b	M1c
Nombre de sites métastatiques	≤ 2	≥ 3
Métastases cérébrales	Non Asymptomatiques Taille ≤ 1 cm	Oui Symptomatiques Taille > 1 cm
LDH	$\leq$ LSN	> LSN
Cinétique tumorale	Lente	Rapide

Paramètres liés au traitement :

Paramètres	Réponse	Toxicité	Coût
Génotypage	BRAF Muté		BRAF Sauvage
Thérapie ciblée	+++	++	+++
Immunothérapie	++	+	++



ANNEXE K : RECHERCHE DES MUTATIONS BRAF, NRAS ET KIT [RENNES]

Version 13 validée le
16 septembre 2016



Plateforme de Génétique Moléculaire des Cancers de l'INCa, CHU Pontchaillou Rennes



Fiche de prescription pour le génotypage des Mélanomes Métastatiques

Partie I : A remplir par le clinicien référent
A adresser à l'anatomopathologiste détenteur du prélèvement

Date d'envoi de la demande : ____ / ____ / ____

Identification patient :

NOM : _____

Prénom : _____

Date de naissance : ____ / ____ / ____

Sexe : ☐ M ☐ F

Identification clinicien référent :

NOM : _____

Prénom : _____

Adresse : _____

TEL : _____ FAX : _____

Email : _____ @ _____

Identification tumeur :

Matériel : ☐ Primitif ☐ Ganglion ☐ Métastase ☐ Exérèse ou ☐

Biopsie

Date du prélèvement ____ / ____ / ____ Préleveur : _____

N° CR Anatomopathologique : ____ / ____ / ____ / ____ / ____ / ____ / ____ / ____ / ____ Anatomopathologiste : _____

Partie II : A remplir par l'anatomopathologiste détenteur du prélèvement

Date du prélèvement : ____ / ____ / ____ Date de fixation : ____ / ____ / ____

Date de la prescription : ____ / ____ / ____

Date d'envoi du matériel : ____ / ____ / ____

N° bloc paraffine : _____

Nature pièce : ☐ Pièce opératoire ☐ Biopsie ☐ Autre (préciser : _____)

Tissu tumoral : ☐ Primitif ☐ Ganglion ☐ Métastase (site : _____)

Type histologique :

Type de fixateur utilisé : ☐ Formol 10% ☐ AFA ☐ Autre préciser :

IMPORTANT: Tous les fixateurs sont possibles sauf liquide de Bouin et autres fixateurs à base d'acide picrique

Envoi par l'anatomopathologiste référent :

De la demande

ET d'un fragment de tumeur fixée et incluse en paraffine ou congelée

(en choisissant un bloc riche en cellules tumorales)

ET du compte-rendu anatomopathologique

A une adresse unique :

Pr. Nathalie RIOUX-LECLERCQ

Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques

CHU Pontchaillou, 2 rue Henri le Guilloux, 35 033 Rennes Cedex 9

Tél : 02 99 28 42 79

Fax : 02 99 28 42 84

Email : nathalie.rioux@chu-rennes.fr





ANNEXE L : RECHERCHE DES MUTATIONS BRAF ET CKIT [BREST]

Version 13 validée le
16 septembre 2016



Plateforme de Génétique Moléculaire des Cancers
CHRU de BREST



FICHE DE SUIVI POUR L'ANALYSE MOLECULAIRE DES TUMEURS SOLIDES

Partie réservée au Clinicien prescripteur Date de la demande :

- | | | |
|--|--|---|
| ☐ Cancer Bronchique | ☐ Cancer ColoRectal (KRAS...) | ☐ Cancer Mammaire |
| ☐ Mélanome | ☐ MSI/RER (Lynch) | ☐ Cancer Gastrique |
| ☐ Tumeur oligodendrogiale | ☐ MSI/RER (CCR Stade II) | ☐ GIST |
| ☐ Autre : | | |

Commentaires :

Identification Patient

Nom : Prénom : (Nom JF) :
DDN : Sexe : ☐ F ☐ M

Identification Clinicien

Nom, Prénom :

Coordonnées :

Cachet :

Tél : Fax/Mel :

Information et non opposition du patient à l'utilisation éventuelle des échantillons tumoraux à une fin de recherche scientifique

Partie réservée au Pathologiste (détenteur du prélèvement tumoral)

Date de réception de la demande :

Identification Pathologiste

Nom, Prénom :

Lab.ACP :

Tél :

Fax/Mel :

N° de bloc transmis :

Date de Prélèvement :

Type de prélèvement : ☐ biopsie ☐ pièce opératoire ☐ autres :
☐ Localisation primitive ☐ métastase

Type histologique :

Localisation :

Fixateur utilisé : ☐ formol ☐ formol acétique ☐ AFA ☐ autre :

Durée de fixation : ☐ >6h / <24h ☐ 24-48h ☐ >48h

Important : Tous les fixateurs sont possibles sauf liquide de Bouin et autres fixateurs à base d'acide picrique

Cachet :

Partie réservée au Pathologiste de la Plateforme

Date de réception de la demande :

N° Examen CHU :

Pathologiste référent :

☐ : tissu fixé ☐ : prélt tumorothèque

% de cellules tumorales : %

Macrodissection ☐ : oui ☐ : non

Commentaires :

Cachet :

Prélèvement, duplicata du compte rendu et fiche de suivi à adresser au :

Service Anatomie Pathologique

Hôpital Morvan / CHRU de BREST – 29 609 BREST

Anatomie Pathologique

Tel : 02 98 22 30 23

Fax: 02 98 22 33 34

«Contacts»

biomarqueurs@chu-brest.fr

Génétique Moléculaire

Tel : 02 29 02 01 50

Fax : 02 29 02 01 51



ANNEXE M : TRAITEMENT CIBLÉ PAR VEMURAFENIB [ZELBORAF®]

Version 13 validée le
16 septembre 2016

Le Vemurafenib (ZELBORAF®) a une Autorisation de Mise sur le Marché en monothérapie ou en association au Cobimetinib (COTELLIC®) dans le traitement des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteurs d'une mutation BRAF V600 [cf. *Annexe O : Traitement ciblé par Cobimetinib (Cotellic®)*].

Le ZELBORAF® est indiqué par le GROUM en association au COTELLIC® dans les mélanomes mutés BRAF V600 (y compris les mélanomes muqueux des voies aérodigestives supérieures et du tractus génital féminin) :

- avec métastases en transit isolées et inopérables ;
- avec métastases extracérébrales et/ou cérébrales ;
- vulvaires résecables de taille > 3 cm et/ou bilatéraux ;
- vaginaux résecables de taille > 3 cm ;
- muqueux du tractus génital féminin non résecables.

La recherche de la mutation BRAF V600 doit être effectuée par une plate-forme hospitalière de génétique moléculaire des cancers validée par l'INCA [cf. *Annexes K : Recherche des mutations BRAF, NRAS et CKIT (Rennes)* et *L : Recherche des mutations BRAF et CKIT (Brest)*].

Les contre-indications à l'administration du ZELBORAF® sont les suivantes :

- grossesse et allaitement : un test de grossesse doit être effectué chez les femmes en âge de procréer et une contraception est indispensable pendant la durée du traitement et dans les 6 mois après la fin du traitement ;
- traitement concomitant par inhibiteur ou inducteur du CYP1A2 ou du CYP3A4, ou par la Warfarine (contre-indications relatives) ;
- allongement de l'intervalle QTc > 500 ms, traitement proarythmique concomitant ou syndrome du QT long congénital (contre-indications relatives).

Le traitement par ZELBORAF® s'administre par voie orale, à raison de 2 prises par jour à la posologie de 1920 mg/j soit 960 mg (4 cp de 240 mg) matin et soir, de préférence pendant un repas, en continu.

Les effets secondaires les plus fréquents du ZELBORAF® sont les suivants :

- carcinogénicité : carcinomes épidermoïdes cutanés (y compris kératoacanthomes), justifiant un examen dermatologique initial, un mois après le début du traitement, tous les 3 mois pendant le traitement puis à l'arrêt du traitement et un mois après, ou carcinomes épidermoïdes non cutanés justifiant un examen clinique initial (y compris de la muqueuse buccale et des aires ganglionnaires), un mois après le début du traitement, tous les 3 mois pendant le traitement puis à l'arrêt du traitement et 4 semaines après, et un scanner thoracique initial puis tous les 6 mois, ainsi qu'un examen anal et pelvien (chez la femme) initialement et à la fin du traitement, et enfin la détection d'un nouveau mélanome primitif ;

- toxicité cutanée : éruption cutanée, fréquente, sous forme d'éruption cutanée érythémateuse, maculopapulaire ou acnéiforme, localisée ou généralisée, prurigineuse ou non, à traiter localement par un dermocorticoïde de niveau 2 ou 3 (Desonide, Betaméthasone) plus ou moins un antihistaminique (Cétirizine, Levocétirizine) voire par un corticoïde oral (Prednisone 0,5 mg/Kg pendant 10 jours avec diminution en quelques semaines), photosensibilité, imposant une protection solaire adaptée, l'utilisation d'une crème solaire avec une haute protection sur les UVA à appliquer toutes les 2 heures y compris sur les lèvres pendant le traitement et dans les 5 jours suivant l'arrêt du traitement, une protection vestimentaire incluant l'utilisation de lunettes avec filtre UVA et port d'un chapeau, alopécie, prurit, hyperkératose palmoplantaire (crèmes hydratantes et kératolytiques à 10 à 30% d'urée ou 4 à 10% d'acide salicylique, semelles souples absorbantes, avis podologue/pédicure), sécheresse cutanée ou érythème solaire ;
- toxicité musculosquelettique : fréquente, arthralgies ou myalgies ;
- toxicité générale : fréquente, à type de fatigue ou d'œdèmes périphériques ;
- toxicité hépatique : élévation des GGT (fréquente), des PAL ou de la bilirubine (plus rare), justifiant un bilan biologique hépatique initial puis tous les mois ;
- toxicité cardiaque : anomalies de l'ECG, fréquentes, avec $\uparrow$ QTc, nécessitant un ECG initialement (contre-indication relative > 500 msec), une fois par mois pendant 3 mois puis tous les 3 mois (cf. infra), et un ionogramme initial ;
- toxicité métabolique : anorexie fréquente ;
- toxicité neurologique : fréquente, à type de céphalées, de dysgueusie ou d'une neuropathie périphérique ;
- toxicité digestive : nausées, diarrhées, vomissements, fréquents.

En cas d'allongement de l'intervalle QTc :

- si QTc > 500 ms ou > 60 ms/QTc initial : suspension transitoire du ZELBORAF® et reprise à posologie inférieure (720 mg $\times$ 2/j) ;
- si QTc > 500 ms et > 60 ms/QTc initial : arrêt définitif du ZELBORAF®.

En cas de toxicité de grade 3 :

- 1ère survenue : suspension transitoire du ZELBORAF® jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 , puis reprise à la posologie inférieure (720 mg $\times$ 2/j) ;
- 2ème survenue : suspension transitoire du ZELBORAF® jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 , puis reprise à la posologie inférieure (480 mg $\times$ 2/j) ;
- 3ème survenue : arrêt définitif du ZELBORAF®.

En cas de toxicité de grade 4 :

- 1ère survenue : suspension transitoire du ZELBORAF® jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 , puis reprise à posologie inférieure (480 mg $\times$ 2/j) ;
- 2ème survenue : arrêt définitif du ZELBORAF®.

En cas d'irradiation associée, il est recommandé d'interrompre le ZELBORAF® 1 à 7 jours avant et après la radiothérapie selon la dose et le champ d'irradiation.

PRESCRIPTION ET DELIVRANCE



Ce médicament est prescrit et renouvelé par votre **médecin hospitalier dermatologue ou oncologue**. Il est disponible uniquement dans les pharmacies de ville



Lorsque vous quittez votre domicile, pensez à prendre vos ordonnances et faites activer votre dossier pharmaceutique.



Votre pharmacien peut vous aider dans la prise de votre traitement, veuillez lui rapporter vos boîtes et comprimés non utilisés lors du renouvellement suivant.

Si votre traitement est définitivement interrompu, ne jetez pas les boîtes entamées ni les comprimés restants dans votre poubelle mais rapportez-les à votre médecin prescripteur.

PRESENTATIONS ET CONSERVATION



Boîtes de 56 comprimés dosés à 240 mg



Conservez ce médicament à une **température inférieure à 25°C**.
Gardez-le hors de la vue et de la portée des enfants.

MODE D'EMPLOI



La dose est strictement personnelle et peut être modifiée au cours du traitement par votre médecin spécialiste.

La dose habituelle est de 960 mg deux fois par jour **soit 4 comprimés le matin et 4 comprimés le soir**. Le bon suivi du mode d'emploi est nécessaire à l'efficacité de votre traitement.



Les comprimés de Zelboraf® sont à prendre avec un grand verre d'eau en 2 prises par jour matin et soir toutes les 12 heures environ, pendant un repas.



Les comprimés ne doivent ni être écrasés, ni coupés ou croqués.



Le **pamplemousse** (jus, pulpe) doit être évité pendant votre traitement par ZELBORAF®.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes.

Par exemple, il faut éviter la prise du **millepertuis** (*Hypericum perforatum*) sous toutes ses formes (gélule, résine, tisane, gouttes...)



N'hésitez pas à préciser à votre médecin, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) que vous prenez ou que vous souhaitez prendre.



Evitez certains médicaments comme la Warfarine.

En cas de doute, demandez conseil à votre pharmacien.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au-delà

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Coup de soleil	Limitez l'exposition au soleil, portez des	Utilisez une crème émolliente

	vêtements couvrants, appliquez un écran solaire total et un baume pour les lèvres.	associée éventuellement à un antalgique (paracétamol). Consultez votre médecin traitant.
Sécheresse, Eruption, Epaississement Démangeaison, Lésion cutanée	Préférez un savon doux sans alcool ni parfum de pH voisin de la peau (5,5) et une crème hydratante. Surveillez l'apparition de lésions de la peau, verrues ou autre tumeur cutanée.	Informez votre médecin traitant, des traitements médicaux peuvent vous soulager. Assurez-vous que vous avez un rendez-vous avec votre dermatologue au plus tard dans les 4 semaines.
Œdème des membres	Evitez les vêtements serrés et surveillez régulièrement votre poids.	En cas de gonflement des jambes, portez des bas de contention. En cas d'essoufflement associé, consultez rapidement votre médecin.
Fatigue	Il est normal d'être fatigué au cours du traitement. Ayez une bonne hygiène de vie et des temps de repos dans la journée mais essayez de conserver une activité même modérée.	Il n'y a pas de traitement médicamenteux contre la fatigue. Ne conduisez pas quand vous êtes fatigué.
Fièvre	Désinfectez soigneusement toute plaie.	En cas de fièvre brutale ou supérieure à 38,5°C, prévenez votre médecin traitant.
Douleur articulaire, musculaire, Mal de tête	Assurez-vous d'avoir une literie adaptée, buvez régulièrement, privilégiez les exercices légers et évitez les gestes répétitifs.	La chaleur (serviette chaude) peut vous apporter un soulagement local temporaire. Utilisez un antalgique (paracétamol) et consultez votre médecin traitant.
Perte d'appétit, Nausée, Vomissements, Altération du goût	Mangez lentement et faites plusieurs petits repas légers. Evitez les aliments frits et épicés mais maintenez des aliments à fort pouvoir calorique : beurre, huile, crème fraîche, fromage, miel.... Buvez plutôt entre les repas. Donnez de la saveur aux aliments en rajoutant sucre, citron et aromates. Surveillez régulièrement votre poids.	Consultez votre médecin traitant pour une ordonnance d'antiémétique. Demandez les conseils d'une diététicienne. En cas de perte de poids ou de vomissements, parlez-en avec votre médecin.
Diarrhée	Si c'est un effet qui arrive souvent : évitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.	Consultez votre médecin traitant pour une ordonnance d'antidiarrhéique et suivez la prescription. Buvez si possible 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons...) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes cuites et les bananes. Prévenez votre médecin dès les premiers signes persistants (plus de 3 diarrhées par jour).
Une perte de cheveux ou des fourmillements des mains et des pieds peuvent survenir.		
 Si vous ressentez des effets non mentionnés , n'hésitez pas à en parler à votre médecin. Ne soyez pas inquiet à la lecture de ces effets, il est possible que vous n'en éprouviez aucun		

QUELQUES CONSEILS



Contactez votre médecin **en cas d'éruption cutanée ou des muqueuses, ou de fièvre > 38°C**



N'arrêtez pas le traitement et ne modifiez pas le rythme d'administration sans avis médical.

Si vous avez oublié de prendre vos comprimés de ZELBORAF®, la dose oubliée peut être prise jusqu'à 4 heures avant la prochaine prise. Passé ce délai, il est préférable de ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure normale. Merci de le noter dans votre carnet de suivi.



En cas de vomissements, ne prenez pas de dose supplémentaire et ne doublez pas la prise suivante.

Evitez l'exposition prolongée au soleil et protégez-vous si vous devez le faire.



ANNEXE O : TRAITEMENT CIBLÉ PAR COBIMETINIB [COTELLIC®]

Version 13 validée le
16 septembre 2016

Le Cobimetinib (COTELLIC®) a une Autorisation de Mise sur le Marché en association au Vemurafenib (ZELBORAF®) dans le traitement des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteurs d'une mutation BRAF V600.

Le COTELLIC® est indiqué par le GROUM en association au ZELBORAF® en 1^{ère} intention dans les mélanomes mutés BRAF (y compris les mélanomes muqueux des voies aérodigestives supérieures et du tractus génital féminin) dans les mêmes situations que le ZELBORAF® [cf. Annexe M : Traitement ciblé par Vemurafenib (Zelboraf®)].

La recherche de la mutation BRAF V600 doit être effectuée par une plate-forme hospitalière de génétique moléculaire des cancers validée par l'INCA [cf. Annexes K : Recherche des mutations BRAF, NRAS et CKIT (Rennes) et L : Recherche des mutations BRAF et CKIT (Brest)].

Les contre-indications à l'administration du COTELLIC® sont les suivantes :

- grossesse et allaitement : un test de grossesse doit être effectué chez les femmes en âge de procréer et une contraception est indispensable pendant la durée du traitement et dans les 3 mois après la fin du traitement ;
- Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche (FEVG) initiale < 50% (contre-indication relative).
- traitement concomitant par inhibiteur ou inducteur puissant du CYP3A4 (contre-indication relative).

Le traitement par COTELLIC® s'administre en association au ZELBORAF® par voie orale, à raison d'une prise par jour à la posologie de 60 mg/j (3 cp de 20 mg) le matin ou le soir, pendant ou en dehors d'un repas, 3 semaines sur 4 (21 jours de traitement suivis de 7 jours de pause).

Les effets secondaires les plus fréquents du COTELLIC® sont les suivants :

- carcinogénicité : carcinome basocellulaire, carcinome épidermoïde cutané et kératoacanthome peu fréquents, justifiant une surveillance identique à celle du ZELBORAF® avec examen dermatologique initial, un mois après le début du traitement, tous les 3 mois pendant le traitement puis à l'arrêt du traitement et un mois après ;
- toxicité cutanée : éruption cutanée, fréquente, sous forme d'éruption cutanée notamment maculopapuleuse, de dermatite acnéiforme ou d'hyperkératose à traiter localement par un dermocorticoïde de niveau 2 ou 3 (Desonide, Betaméthasone) plus ou moins un antihistaminique (Cétirizine, Levocétirizine) voire par un corticoïde oral (Prednisone 0,5 mg/Kg pendant 10 jours avec diminution en quelques semaines), et photosensibilité, également fréquente, imposant l'arrêt de toute exposition solaire, l'utilisation de vêtements couvrants, d'un écran solaire (y compris baume pour les lèvres) de protection maximale pendant le traitement et dans les 5 jours suivant l'arrêt du traitement, et de lunettes de soleil ;
- toxicité générale : fièvre, fréquente, et frissons, plus rares;

- toxicité métabolique : déshydratation, hypophosphatémie, hyponatrémie et hyperglycémie, peu fréquents, justifiant un bilan biologique (ionogramme, créatinine, phosphore, glycémie) initial puis tous les mois ;
- toxicité hépatique : élévation des CPK, ALAT, ASAT, GGT, PAL (fréquentes) et de la bilirubine (plus rare), justifiant un bilan biologique hépatique initial puis tous les mois ;
- toxicité cardiaque : ↓ FEVG, peu fréquente, justifiant une FEVG initiale, à un mois puis tous les 3 mois (cf. infra) ;
- toxicité digestive : nausées, diarrhées, vomissements, fréquents ;
- toxicité hématologique : anémie fréquente justifiant un bilan hématologique initial puis tous les mois ;
- toxicité oculaire : rétinopathie séreuse, fréquente, ou flou visuel et diminution de l'acuité visuelle, plus rares, justifiant un examen ophtalmologique en cas de signe d'appel ;
- toxicité vasculaire : HTA et hémorragie, fréquentes, justifiant un contrôle de la tension artérielle initial puis tous les mois ;
- toxicité pulmonaire : pneumopathie inflammatoire rare.

En cas de diminution de la FEVG :

- asymptomatique : suspension transitoire du COTELLIC® pendant 2 semaines, puis reprise au palier inférieur (40 mg/j puis 20 mg/j) si ↓ FEVG < 10%/valeur initiale, ou arrêt définitif si FEVG < 40% (ou ↓ FEVG ≥ 10%/valeur initiale) ;
- symptomatique : suspension transitoire du COTELLIC® pendant 4 semaines, puis reprise au palier inférieur (40 mg/j puis 20 mg/j) si asymptomatique et ↓ FEVG < 10%/valeur initiale, ou arrêt définitif si asymptomatique mais FEVG < 40% (ou ↓ FEVG ≥ 10%/valeur initiale) ou si symptomatique.

En cas de toxicité de grade 2 intolérable, 3 ou 4 :

- 1ère survenue : suspension transitoire du COTELLIC® jusqu'à résolution à un grade ≤ 1, puis reprise à la posologie inférieure (40 mg/j) ;
- 2ème survenue : suspension transitoire du COTELLIC® jusqu'à résolution à un grade ≤ 1, puis reprise à la posologie inférieure (20 mg/j) ;
- 3ème survenue : arrêt définitif du COTELLIC®.

PRESCRIPTION ET DELIVRANCE



Ce médicament est prescrit et renouvelé par votre **médecin hospitalier dermatologue ou oncologue**. Il est disponible **uniquement dans les pharmacies hospitalières**.



Lorsque vous quittez votre domicile, pensez à prendre vos ordonnances et faites activer votre dossier pharmaceutique.



Votre pharmacien peut vous aider dans la prise de votre traitement, veuillez lui rapporter vos boîtes et comprimés non utilisés lors du renouvellement suivant.

Si votre traitement est définitivement interrompu, ne jetez pas les boîtes entamées ni les comprimés restants dans votre poubelle mais rapportez-les à votre médecin prescripteur.

PRESENTATIONS ET CONSERVATION



Boîtes de 63 comprimés dosés à 20 mg



Ce médicament peut être conservé à **température ambiante**.
Gardez-le hors de la vue et de la portée des enfants.

MODE D'EMPLOI



La dose est strictement personnelle et peut être modifiée au cours du traitement par votre médecin spécialiste.

La dose habituelle est de 60 mg une fois par jour soit **3 comprimés le matin ou le soir**.
Le bon suivi du mode d'emploi est nécessaire à l'efficacité de votre traitement.



Les comprimés de Cotellic® sont à prendre avec un verre d'eau en une prise par jour matin ou soir à peu près à la même heure pendant ou en dehors d'un repas.



Les comprimés ne doivent ni être écrasés, ni coupés ou croqués.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes.



N'hésitez pas à préciser à votre médecin, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) que vous prenez ou que vous souhaitez prendre.



En cas de doute, demandez conseil à votre pharmacien.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Eruption, Lésion cutanée, Acné, Epaississement	Préférez un savon doux sans alcool ni parfum et une crème hydratante. Surveillez l'apparition de lésions de la peau, ou de tumeur cutanée.	Informez votre médecin traitant, des traitements médicaux peuvent vous soulager. Assurez-vous que vous avez un rendez-vous avec votre dermatologue

		au plus tard dans les 4 semaines.
Coup de soleil	Limitez l'exposition au soleil.	Consultez votre médecin traitant.
Hypertension artérielle, Saignement	Faites surveiller régulièrement votre tension artérielle.	Consultez votre médecin traitant en cas de maux de tête ou de saignement.
Fièvre	Désinfectez soigneusement toute plaie.	En cas de fièvre brutale ou supérieure à 38,5°C, prévenez votre médecin traitant.
Nausée, Vomissements,	Mangez lentement et faites plusieurs petits repas légers. Evitez les aliments frits et épicés. Surveillez régulièrement votre poids.	Consultez votre médecin traitant pour une ordonnance d'antiémétique. En cas de vomissements, parlez-en avec votre médecin.
Diarrhée	Evitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.	Consultez votre médecin traitant pour une ordonnance d'anti-diarrhéique. Buvez si possible 2 litres par jour et privilégiez les féculents, les carottes cuites et les bananes.
 Si vous ressentez des effets non mentionnés , n'hésitez pas à en parler à votre médecin. Ne soyez pas inquiet à la lecture de ces effets, il est possible que vous n'en éprouviez aucun		

QUELQUES CONSEILS



Contactez votre médecin en cas de fatigue inexpiquée ou d'essoufflement, ou de troubles de la vue.



N'arrêtez pas le traitement et ne modifiez pas le rythme d'administration sans avis médical.

Si vous avez oublié de prendre vos comprimés de COTELLIC®, la dose oubliée peut être prise jusqu'à 12 heures avant la prochaine prise. Passé ce délai, il est préférable de ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure normale. Merci de le noter dans votre carnet de suivi.



En cas de vomissements, ne prenez pas de dose supplémentaire et ne doublez pas la prise suivante.
Evitez l'exposition prolongée au soleil et protégez-vous si vous devez le faire.



ANNEXE Q : TRAITEMENT CIBLÉ PAR DABRAFENIB [TAFINLAR®]

Version 13 validée le
16 septembre 2016

Le Dabrafenib (TAFINLAR®) a une Autorisation de Mise sur le Marché en association avec le Trametinib (MEKINIST®) dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 mais le MEKINIST® n'est pas encore disponible.

Le TAFINLAR® est indiqué par le GROUM en association au MEKINIST® (dans le cadre de l'essai d'accès précoce MEKINIST) en 1^{ère} intention dans les mélanomes mutés BRAF (y compris les mélanomes muqueux des voies aérodigestives supérieures et du tractus génital féminin) :

- avec métastases en transit isolées et inopérables ;
- avec métastases extracérébrales et/ou cérébrales ;
- vulvaires résecables de taille > 3 cm et/ou bilatéraux ;
- vaginaux résecables de taille > 3 cm ;
- muqueux du tractus génital féminin non résecables.

La recherche de la mutation BRAF V600 doit être effectuée par une plate-forme hospitalière de génétique moléculaire des cancers validée par l'INCA [cf. Annexes K : Recherche des mutations BRAF, NRAS et CKIT (Rennes) et L : Recherche des mutations BRAF et CKIT (Brest)].

Les contre-indications à l'administration du TAFINLAR® sont les suivantes :

- grossesse et allaitement : un test de grossesse doit être effectué chez les femmes en âge de procréer et une contraception est indispensable pendant la durée du traitement et dans les 6 mois après la fin du traitement ;
- traitement concomitant par inhibiteur ou inducteur du CYP3A4 ou du CYP2C8 (contre-indication relative) ;
- allongement de l'intervalle QTc > 500 ms, traitement proarythmique concomitant ou syndrome du QT long congénital (contre-indications relatives).

Le traitement par TAFINLAR® s'administre en monothérapie, par voie orale, à raison de 2 prises par jour à la posologie de 300 mg/j soit 150 mg (2 gel de 75 mg) matin et soir, au moins une heure avant ou 2 heures après un repas, en continu.

Les effets secondaires les plus fréquents du TAFINLAR® sont les suivants :

- toxicité générale : très fréquente, fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, parfois grave (frissons, déshydratation, hypotension et/ou insuffisance rénale), anorexie, fatigue et asthénie, syndrome pseudo-grippal fréquent ou hypersensibilité rare ;
- tumeur bénigne (papillome très fréquent, kératose séborrhéique et acrochordon moins fréquents) et maligne : carcinome épidermoïde cutané ou kératoacanthomes, fréquent, justifiant un examen dermatologique initial, une fois par mois pendant le traitement, jusqu'à 6 mois après la fin du traitement, carcinome basocellulaire, également fréquent, plus rarement récidive d'une tumeur cutanée ou non justifiant un examen de la tête et du cou et un scanner thoraco-abdominal initialement, tous les 3 mois puis tous les 6 mois pendant le traitement jusqu'à 6 mois après la fin du traitement, ainsi qu'un examen anal et

pelvien (chez la femme) au début et à la fin du traitement, et enfin plus rarement nouveau mélanome primitif ;

- toxicité cutanée : hyperkératose, alopecie, éruption cutanée, syndrome main-pied, très fréquents, pouvant justifier une crème hydratante (DEXERYL®), ou sécheresse cutanée, prurit, kératose actinique, érythème ou autre lésion cutanée, également fréquents, pouvant nécessiter l'utilisation d'une crème hydratantes et kératolytique à 10 à 30% d'urée ou 4 à 10% d'acide salicylique, de semelles souples absorbantes, ou un avis podologue/pédicure voire l'utilisation d'un dermocorticoïde de niveau 2 ou 3 (Desonide, Betamethasone), d'un antihistaminique (Hydroxyzine, Cetirizine ou Levocetirizine) voire d'un corticoïde oral (Prednisone 0,5 mg/Kg pendant 10 jours avec diminution en quelques semaines), enfin panniculite, rare ;
- toxicité digestive : nausées, diarrhées, vomissements, très fréquents, constipation, fréquente ou pancréatite, rare mais justifiant une dosage de l'amylasémie et de la lipasémie en cas de douleur abdominale ;
- toxicité musculosquelettique : très fréquente, arthralgie, myalgie ou douleurs des extrémités ;
- toxicité neurologique : céphalée très fréquente ;
- toxicité respiratoire : toux très fréquente ;
- toxicité cardiaque : diminution fréquente de la FEVG, allongement de l'intervalle QT, rare mais nécessitant un ECG et un ionogramme (+ magnésémie) initialement (contre-indication relative > 500 ms), un mois après le début du traitement puis à chaque modification de dose ;
- toxicité rénale : rare, insuffisance rénale parfois aiguë en cas de fièvre, ou néphrite, justifiant une surveillance mensuelle de la créatinine ;
- toxicité oculaire : uvéite rare ;
- toxicité autre : hypophosphatémie et hyperglycémie fréquentes (surveillance mensuelle),

En cas de toxicité de grade 3 :

- 1^{ère} survenue : suspension transitoire du TAFINLAR® jusqu'à résolution à un grade $\leq$ 1, puis reprise à la posologie inférieure (100 mg x 2/j) ;
- 2^{ème} survenue : suspension transitoire du TAFINLAR® jusqu'à résolution à un grade $\leq$ 1, puis reprise à la posologie inférieure (75 mg x 2/j) ;
- 3^{ème} survenue : suspension transitoire du TAFINLAR® jusqu'à résolution à un grade $\leq$ 1, puis reprise à la posologie inférieure (50 mg x 2/j) ;
- 4^{ème} survenue : arrêt définitif du TAFINLAR®.

En cas de toxicité de grade 4 :

- 1^{ère} survenue : arrêt définitif du TAFINLAR® ou suspension transitoire du TAFINLAR® jusqu'à résolution à un grade $\leq$ 1, puis reprise à posologie inférieure (75 mg x 2/j) ;
- 2^{ème} survenue : arrêt définitif du TAFINLAR®.

En cas d'irradiation associée, il est recommandé d'interrompre le TAFINLAR® 2 jours avant et après la radiothérapie.



ANNEXE R : FICHE PATIENT DABRAFENIB [TAFINLAR®]

Version 13 validée le
16 septembre 2016

PRESCRIPTION ET DELIVRANCE



Ce médicament est prescrit et renouvelé par votre **médecin hospitalier dermatologue ou cancérologue**.

Il est disponible uniquement dans les pharmacies de ville.



Ne jetez pas les boîtes entamées ni les médicaments restants dans votre poubelle. Merci de les rapporter à votre pharmacien lors du renouvellement suivant.

Si votre traitement est définitivement interrompu, rapportez les boîtes et les médicaments à votre médecin prescripteur.

PRESENTATIONS ET CONSERVATION



Deux présentations sont disponibles sous la forme de flacons de 120 gélules :

Gélule rouge foncé opaque, portant l'inscription « 50 mg ».

Gélule rose foncé opaque, portant l'inscription « 75 mg ».



Conservez ce médicament à une **température inférieure à 25°C**

Gardez-le hors de la vue et de la portée des enfants.

MODE D'EMPLOI



La dose est strictement personnelle et peut être modifiée au cours du traitement par votre médecin spécialiste. La dose habituelle est de :

150 mg (2 gélules de 75 mg) 2 fois par jour soit 2 comprimés le matin et 2 comprimés le soir
Le bon suivi du mode d'emploi est nécessaire à l'efficacité de votre traitement.



Les gélules de TAFINLAR® sont à avaler avec un verre d'eau en 2 prises par jour le matin et le soir **toutes les 12 heures environ**, au moins 1 heure avant ou 2 heures après les repas.

Essayez de les prendre chaque jour à la même heure.

Les gélules ne doivent être ni ouvertes, ni mâchées, ni écrasées, ni mélangées avec de la nourriture.



Le **pamplemousse** (jus, pulpe) doit être évité pendant votre traitement par Tafinlar®

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes.

Par exemple, il faut éviter la prise du **millepertuis** (*Hypericum perforatum*) sous toutes ses formes (gélule, résine, tisane, gouttes...)



N'hésitez pas à préciser à votre médecin, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) que vous prenez ou que vous souhaitez prendre.

En cas de doute, demandez conseil à votre pharmacien.



Evitez les médicaments utilisés pour traiter les brûlures d'estomac (antiacides et anti-sécrétoires).
En cas de besoin, ces médicaments doivent être pris à distance du Tafinlar®.

EFFETS INDESIRABLES

**Picotement,
gonflement,
rougeur voire
douleur de la
paume des mains**

PREVENTION

Evitez l'eau très chaude, les vêtements et les chaussures trop serrés, la station debout et les marches prolongées.
Evitez les travaux irritants pour les mains et l'utilisation de pansements adhésifs.

CONDUITE A TENIR

Il s'agit d'un syndrome mains-pieds.
Trempez les mains et les pieds dans l'eau fraîche, puis séchez sans frotter.
Appliquez des crèmes hydratantes sur les zones atteintes.

et de la plante des pieds	Une consultation chez un pédicure peut être utile avant et après le traitement.	Contactez votre médecin traitant ou votre dermatologue.
----------------------------------	---	---

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Eruption, Epaissement de la peau, Lésion cutanée	Préférez un savon doux sans alcool et une crème hydratante. Limitez l'exposition au soleil. Surveillez l'apparition de lésions de la peau (verruge ou autre).	Informez votre médecin, des traitements peuvent vous soulager. Assurez-vous que vous avez un rendez-vous avec votre dermatologue dans les 4 semaines.
Fièvre, Frissons	Lavez-vous souvent les mains. Désinfectez soigneusement toute plaie.	En cas de fièvre supérieure à 38°C, prévenez votre médecin.
Palpitations, Douleurs thoraciques	Surveillez votre cœur (électrocardiogramme, prise de sang) et faites prendre votre tension artérielle.	Contactez votre médecin traitant dès l'apparition de ces signes.
Perte d'appétit, Nausées, Vomissements	Mangez lentement et faites plusieurs petits repas légers. Evitez les aliments gras, frits et épicés mais gardez des aliments à fort pouvoir calorique : beurre, crème fraîche, fromage, miel... Buvez entre les repas. Donnez de la saveur aux aliments en rajoutant sucre, citron et aromates. Surveillez régulièrement votre poids.	Consultez votre médecin traitant pour une ordonnance d'antiémétique. Demandez les conseils d'une diététicienne. En cas de perte de poids ou au-delà de 2 vomissements par jour, parlez-en à votre médecin traitant.
Diarrhée	Evitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Faites effectuer les prises de sang prescrites (ionogramme, magnésium...)	Consultez votre médecin traitant pour une ordonnance d'antidiarrhéique. Buvez si possible 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons...) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes cuites et les bananes. En cas de perte de poids ou au-delà de 3 diarrhées par jour, prévenez votre médecin traitant.
Maux de tête, Douleurs articulaires et musculaires	Hydratez-vous fréquemment. Limitez, si possible, les gestes répétitifs et privilégiez les exercices légers.	La chaleur (serviette chaude) peut vous apporter un soulagement local temporaire. Utilisez un antalgique (paracétamol) et consultez votre médecin traitant.
Fatigue	Il est normal d'être fatigué au cours du traitement. Veillez à avoir une bonne hygiène de vie. Respectez des temps de repos dans la journée, mais essayez de conserver une activité même modérée.	Il n'y a pas de médicament contre la fatigue. Soyez à l'écoute de votre corps. Prudence en cas de conduite de véhicules. En cas de fatigue persistante inhabituelle, informez votre médecin traitant.
	Si vous ressentez des effets non mentionnés, n'hésitez pas à en parler à votre médecin prescripteur, votre généraliste ou votre pharmacien.	

QUELQUES CONSEILS



Contactez rapidement votre médecin **en cas d'aggravation des problèmes de peau ou de problème oculaire** (yeux rouges et irrités, vision floue, douleur, ...).



N'arrêtez pas le traitement et ne modifiez jamais les prises sans avis du médecin prescripteur.



En cas d'oubli d'une prise de **plus de 6 heures**, ne prenez pas la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure normale, le lendemain. Merci de le noter dans votre carnet de suivi.



Evitez l'exposition prolongée au soleil et protégez-vous si vous devez le faire.



ANNEXE S : IMMUNOTHÉRAPIE PAR NIVOLUMAB (OPTIVO®)

Version 13 validée le
16 septembre 2016

Le Nivolumab (OPTIVO®) est un anticorps anti-Programmed Death factor 1 (anti PD-1) qui dispose d'une AMM en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) ; attention, l'indication n'est pas prise en charge en 1^{ère} ligne de traitement des mélanomes métastatiques BRAF mutés.

Les indications retenues par le GROUM sont les suivantes :

- traitement de 1^{ère} intention d'un mélanome avec métastases en transit isolées et inopérables BRAF sauvage ;
- traitement de 2^{ème} intention d'un mélanome avec métastases en transit isolées et inopérables BRAF muté après inhibiteurs BRAF +/- MEK ;
- traitement de 1^{ère} intention d'un mélanome métastatique y compris cérébral BRAF sauvage ;
- traitement de 2^{ème} intention d'un mélanome métastatique y compris cérébral BRAF muté après inhibiteur BRAF +/- MEK.

Les contre-indications relatives à l'OPTIVO® sont les suivantes :

- maladie auto-immune active connue ou suspectée ;
- traitement systémique par corticoides (> 10 mg/j de Prednisone ou équivalent) ou tout autre immunosuppresseur en cours ;
- métastases cérébrales actives ou symptomatiques avec ou sans traitement ;
- toxicité antérieure à l'Ipilimumab (clinique ≥ grade 3 non résolue ou grade 4 biologique, traitement par anti-TNF pour toxicité auto-immune ou arrêt de l'Ipilimumab pour intolérance).

Le traitement par OPTIVO® s'administre en monothérapie, à la posologie de 3 mg/kg tous les 14 jours le 1^{er} jour de chaque cycle, avec au minimum 12 jours et au maximum 6 semaines entre 2 administrations, sans modification de dose.

L'administration se déroule de la façon suivante :

- support de rinçage : 250 ml de Glucose 5% injectable ou de NaCl 9‰ ;
- OPTIVO® : 3 mg/kg en perfusion IV de 60 mn, sans dilution ou avec dilution dans du Glucose 5% ou du NaCl 9‰ (concentration entre 1 et 10 mg/ml).

La 1^{ère} évaluation de la réponse tumorale est recommandée à la semaine 12 (+/- 5 jours) et les évaluations ultérieures toutes les 8 semaines. Il est recommandé d'utiliser les critères de réponse immunologique (irCR) pour l'évaluation de l'efficacité [cf. *Annexe I' : Critères de Réponse immunologique (irCR)*].

Les effets secondaires de l'OPTIVO® sont rarement de grade 3 ou 4 (5%) et la majorité d'entre eux sont gérables par l'arrêt du traitement +/- corticothérapie et réversibles :

- toxicité générale : asthénie et anorexie fréquentes ;
- toxicité cutanée : rash et prurit fréquents, ou plus rarement rash prurigineux, urticaire, réaction de photosensibilité, rash maculaire, érythème, rash érythémateux et rash

maculopapulaire [cf. *Annexe U : Traitement des effets indésirables cutanés des anti-PD-1*];

- toxicité gastro-intestinale : diarrhée et nausée fréquentes ou colite rare [cf. *Annexe V : Traitement des effets indésirables gastro-intestinaux des anti-PD-1*];
- toxicité endocrinienne : rare, thyroïdienne ($\uparrow$ TSH, hypothyroïdie, $\downarrow$ T4L, hyperthyroïdie, thyroïdite) ou insuffisance surrénale [cf. *Annexe W : Traitement des effets indésirables endocriniens des anti-PD-1*], justifiant une surveillance de la TSH et de la T4L initialement puis tous les 2 cycles ;
- toxicité hépatique : rare, $\uparrow$ ASAT, $\uparrow$ ALAT, hépatite [cf. *Annexe X : Traitement des effets indésirables hépatiques des anti-PD-1*], justifiant un bilan hépatique (ASAT, ALAT, Bilirubine, LDH) initialement et avant chaque cycle ;
- toxicité pulmonaire : rare, pneumopathie interstitielle ou infiltrat pulmonaire [cf. *Annexe Y : Traitement des effets indésirables pulmonaires des anti-PD-1*], justifiant une mesure de la SaO₂ à l'initiation du traitement ;
- toxicité rénale : rare, $\uparrow$ créatinine, insuffisance rénale aiguë ou néphropathie tubulo-interstitielle [cf. *Annexe Z : Traitement des effets indésirables rénaux des anti-PD-1*], justifiant une surveillance de la clairance de la créatinine initialement et avant chaque cycle ;
- toxicité allergique : réaction liée à la perfusion, rare [cf. *Annexe A' : Traitement des effets indésirables liés à la perfusion des anti-PD-1*];
- toxicités autres : exceptionnelles, neurologiques (faiblesse uni ou bilatérale, troubles de la sensibilité ou paresthésies) et oculaire (uvéïte).

La prise en charge globale est la suivante :

Grade	Management	OPTIVO®
Grades 1 ou 2	Suspension du traitement	Reprise quand grade $\leq$ 1
Grade 3	Corticothérapie	Reprise ou arrêt définitif
Grade 4	Corticothérapie Immunosuppresseur	Arrêt définitif



ANNEXE T : IMMUNOTHÉRAPIE PAR PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

Version 13 validée le
16 septembre 2016

Le Pembrolizumab (KEYTRUDA®) est un anticorps anti-Programmed Death factor 1 (anti PD-1) qui dispose d'une AMM en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). Attention, l'indication n'est pas prise en charge en 1^{ère} ligne de traitement des mélanomes métastatiques BRAF mutés.

Les indications retenues par le GROUM sont les suivantes :

- traitement de 1^{ère} intention d'un mélanome avec métastases en transit isolées et inopérables BRAF sauvage ;
- traitement de 2^{ème} intention d'un mélanome avec métastases en transit isolées et inopérables BRAF muté après inhibiteur BRAF +/- MEK ;
- traitement de 1^{ère} intention d'un mélanome métastatique y compris cérébral BRAF sauvage ;
- traitement de 2^{ème} intention d'un mélanome métastatique y compris cérébral BRAF muté après inhibiteur BRAF +/- MEK.

Les contre-indications relatives au KEYTRUDA® sont les suivantes :

- maladie auto-immune sévère, pneumopathie inflammatoire, transplantation d'organe, sérologies VIH, HVB ou HVC positive ;
- traitement systémique par corticoïdes (> 10 mg/j de Prednisone ou équivalent) ou tout autre immunosuppresseur en cours ;
- métastases cérébrales actives ou symptomatiques avec ou sans traitement ;
- toxicité antérieure à l'Ipilimumab (clinique ≥ grade 3 non résolue ou grade 4 biologique, traitement par anti-TNF pour toxicité auto-immune ou arrêt de l'Ipilimumab pour intolérance).

Le traitement par KEYTRUDA® s'administre en monothérapie, à la posologie de 2 mg/kg tous les 21 jours le 1^{er} jour de chaque cycle.

L'administration se déroule de la façon suivante :

- support de rinçage : 250 ml de NaCl 9‰ ;
- KEYTRUDA® : 2 mg/kg en perfusion IV de 30 mn, avec dilution dans du Glucose 5% ou du NaCl 9‰ (concentration entre 1 et 10 mg/ml).

La 1^{ère} évaluation de la réponse tumorale est recommandée à la semaine 12 (+/- 5 jours) et les évaluations ultérieures toutes les 8 semaines. Il est recommandé d'utiliser les critères de réponse immunologique (irCR) pour l'évaluation de l'efficacité [cf. *Annexe I : Critères de réponse immunologique (irCR)*].

Les effets secondaires du KEYTRUDA® sont rarement de grade 3 ou 4 (5%) et la majorité d'entre eux sont gérables par l'arrêt du traitement +/- corticothérapie et réversibles :

- toxicité générale : asthénie fréquente, plus rarement anorexie, amaigrissement, frissons, œdème du visage ou périphérique, inflammation (y compris des muqueuses), douleur, fièvre, sueurs et déshydratation ;
- toxicité cutanée : rash et prurit fréquents, plus rarement dermatite acnéiforme, sécheresse cutanée, érythème, troubles de la pigmentation, éruption maculopapuleuse et vitiligo ; [cf. *Annexe U : Traitement des effets indésirables cutanés des anti-PD-1*] ;
- toxicité gastro-intestinale : diarrhée et nausée fréquentes, douleur abdominale, colite, constipation, reflux gastro-œsophagien, vomissements plus rares [cf. *Annexe V : Traitement des effets indésirables gastro-intestinaux des anti-PD-1*] ;
- toxicité musculosquelettique : arthralgie fréquente, myalgie plus rare ;
- toxicités cliniques autres : plus rares, rhinopharyngite, trouble endocrinien (hypophysite, hypothyroïdie, thyroïdite) [cf. *Annexe W : Traitement des effets indésirables endocriniens des anti-PD-1*], neurologique (vertige, dysgueusie, céphalée, hypoesthésie, somnolence), oculaire (sécheresse, larmoiement, diminution d'acuité visuelle) et respiratoire (toux, dyspnée, pneumopathie) [cf. *Annexe Y : Traitement des effets indésirables pulmonaires des anti-PD-1*] ;
- toxicités biologiques : ↓ Hb, ↑ ASAT +/- ALAT [cf. *Annexe X : Traitement des effets indésirables hépatiques des anti-PD-1*], ↑ calcémie, ↓ ou ↑ TSH et ↑ T3L ;
- autres toxicités (rares ou exceptionnelles) : rénale [cf. *Annexe Z : Traitement des effets indésirables rénaux des anti-PD-1*] et allergique [cf. *Annexe A' : Traitement des effets indésirables liés à la perfusion des anti-PD-1*].



ANNEXE U : TRAITEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES CUTANÉS DES ANTI-PD-1

Version 13 validée le
16 septembre 2016

Les effets secondaires cutanés les plus fréquents du Nivolumab (OPTIVO®) et du Pembrolizumab (KEYTRUDA®) sont le rash (typiquement localisé et de type maculopapulaire avec le Nivolumab) et le prurit.

En cas de toxicité cutanée de grade 1 ou 2 ($\leq 30\%$ surface corporelle), le traitement par anti-PD-1 peut être poursuivi sous traitement symptomatique par dermocorticoïde (TRIDESONIT®, DIPROSONE®) et antihistaminiques (Cetirizine, Levocetirizine) ; en cas de rash ou de prurit modérés (grade 2) persistant plus d'une semaine sous dermocorticoïde et antihistaminique ou récidivant, une biopsie cutanée peut être discutée, l'anti-PD-1 doit être suspendu temporairement, et un traitement corticoïde systémique doit être envisagé (Prednisolone 1 mg/kg/j PO ou équivalent) puis diminué très progressivement après amélioration (> 1 mois) ; l'anti-PD-1 peut être repris.

En cas de toxicité cutanée de grade 3 ou 4 ($> 30\%$ surface corporelle et/ou menace vitale), l'anti-PD-1 doit être suspendu, une biopsie cutanée doit être effectuée ainsi qu'une consultation dermatologique, et un traitement corticoïde systémique doit être administré (Méthylprednisolone 1 à 2 mg/kg/j IV ou équivalent) ; si les symptômes s'atténuent (grade 1), la corticothérapie doit être diminuée très progressivement (> 1 mois), associée à une antibiothérapie prophylactique des infections opportunistes (BACTRIM®) et l'arrêt définitif de l'anti-PD-1 doit être envisagé.



ANNEXE V : TRAITEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES GASTRO-INTESTINAUX DES ANTI-PD-1

Version 13 validée le
16 septembre 2016

Les diarrhées sous Nivolumab (OPTIVO®) et Pembrolizumab (KEYTRUDA®) sont fréquentes mais généralement de bas grade et les colites sont très rares.

En cas de diarrhée et de colite de grade 1 (< 4 selles/jour et colite asymptomatique), le traitement par anti-PD-1 peut être poursuivi sous traitement symptomatique (Loperamide, réhydratation PO).

En cas de diarrhée et/ou de colite de grade 2 (4 à 6 selles/jour +/- réhydratation IV < 24 heures, douleur abdominale et/ou rectorragie), le traitement par anti-PD-1 doit être suspendu temporairement et un traitement symptomatique mis en route (Loperamide, réhydratation PO ou IV) ; en cas de persistance ≥ 7 jours ou récurrence, un traitement corticoïde systémique doit être administré (Prednisolone 0,5 à 1 mg/kg/j PO ou équivalent) puis diminué très progressivement après amélioration (> 1 mois) ; l'anti-PD-1 peut être repris.

En cas de diarrhée de grade 3 (≥ 7 selles/jour et/ou incontinence +/- réhydratation IV ≥ 24 heures), de colite de grade 3 (douleur abdominale sévère et/ou signes péritonéaux) ou de grade 4 (menace vitale et/ou perforation), l'arrêt définitif du traitement par anti-PD-1 doit être envisagé (grade 3) ou formel (grade 4), un traitement corticoïde systémique doit être mis en route (Méthylprednisolone 1 à 2 mg/kg/j IV ou équivalent) puis diminué très progressivement après amélioration (> 1 mois), associé à une antibiothérapie prophylactique des infections opportunistes (BACTRIM®) et une colonoscopie doit être discutée ; en cas de persistance ≥ 4 jours ou de récurrence après amélioration initiale, une dose unique de 5 mg/kg de REMICADE® peut être administrée sauf contre-indication, suspicion de perforation gastro-intestinale ou sepsis.



ANNEXE W : TRAITEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES ENDOCRINIENS DES ANTI-PD-1

Version 13 validée le
16 septembre 2016

Les endocrinopathies (hypo ou hyperthyroïdie, hypophysite ou insuffisance surrénalienne) sont fréquentes (6%) mais rarement de grade 3 ou 4 (1%), et peuvent survenir quelques semaines ou plusieurs mois après le début de traitement par Nivolumab (OPTIVO®) ; elles semblent plus rares avec le Pembrolizumab (KEYTRUDA®).

Les symptômes ne sont pas spécifiques (céphalées, fatigue, faiblesse, troubles de la mémoire, baisse d'autonomie, troubles du comportement et/ou perturbation du champ visuel).

En cas d'élévation asymptomatique de la TSH, le traitement par anti-PD-1 peut être poursuivi ; si la TSH est $< 0,5 \times \text{LNI}$ ou $> 2 \times \text{LNS}$ sur 2 dosages successifs, la T4L doit être dosée et une consultation endocrinologique envisagée.

En cas de signes cliniques d'endocrinopathie, un bilan endocrinien (TSH, T3L, T4L, ACTH, Cortisol, LH, FSH, Testostérone, PRL), une IRM hypophysaire et éventuellement une consultation en endocrinologie doivent être effectués, et en cas d'anomalie biologique ou à l'IRM, le traitement par anti-PD-1 doit être suspendu et un traitement corticoïdes systémique administré (Méthylprednisolone 1 à 2 mg/kg/j PO ou IV), associé à une hormonothérapie substitutive appropriée, avec en cas d'amélioration, diminution très progressive (> 1 mois), associée à une antibiothérapie prophylactique des infections opportunistes (BACTRIM®), la reprise de l'anti-PD-1 et la poursuite d'une corticothérapie avec activité minéralocorticoïde en cas d'insuffisance surrénalienne ; en cas de persistance de signes cliniques d'endocrinopathie sans anomalie biologique ou à l'IRM, le bilan endocrinien doit être répété 2 semaines plus tard et l'IRM hypophysaire un mois plus tard.

En cas de signes d'insuffisance surrénale aiguë (déshydratation sévère, hypotension ou choc), le traitement par anti-PD-1 doit être suspendu ou interrompu définitivement, une infection doit être éliminée, un traitement par corticoïde IV à activité minéralocorticoïde doit être administré à dose substitutive, un remplissage vasculaire doit être effectué et une consultation en endocrinologie demandée.



ANNEXE X : TRAITEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES HÉPATIQUES DES ANTI-PD-1

Version 13 validée le
16 septembre 2016

Sous Nivolumab (OPTIVO®) et Pembrolizumab (KEYTRUDA®), l'élévation des transaminases est rare et celle de la bilirubine ou une hépatite exceptionnelles (< 1%) ; la corticothérapie doit être prolongée, même en cas d'amélioration rapide, et l'évolution est favorable, sans décès rapporté.

En cas de toxicité hépatique de grade 1 ($\uparrow$ ASAT/ALAT $\leq 2,5 \times$ LNS et/ou $\uparrow$ bilirubine $\leq 1,5 \times$ LNS), le traitement par anti-PD-1 peut être poursuivi et la biologie hépatique doit être surveillée chaque semaine.

En cas de grade 2 ($\uparrow$ ASAT/ALAT de $2,5$ à $5 \times$ LNS et/ou $\uparrow$ bilirubine de $1,5$ à $3 \times$ LNS), la suspension du traitement par anti-PD-1 doit être envisagée et la biologie hépatique surveillée 2x/semaine jusqu'à amélioration, permettant alors la reprise du traitement ; si l'élévation persiste ≥ 6 jours, un traitement corticoïde systémique peut être administré (Prednisolone $0,5$ à 1 mg/kg/j PO ou équivalent) puis diminué très progressivement après amélioration (> 1 mois) et le traitement peut être repris.

En cas de grade 3 ou 4 ($\uparrow$ ASAT/ALAT $> 5 \times$ LNS et/ou $\uparrow$ bilirubine $> 3 \times$ LNS), le traitement par anti-PD-1 doit être suspendu (grade 3) ou interrompu définitivement (grade 4), la biologie hépatique doit être surveillée 3x/semaine, un traitement corticoïdes systémique doit être administré (Méthylprednisolone 1 à 2 mg/kg/j IV ou équivalent), associée à une antibiothérapie prophylactique des infections opportunistes (BACTRIM®) et un avis gastroentérologique doit être demandé avec, après retour à un grade 2, diminution très progressive de la corticothérapie (> 1 mois) ; en cas de persistance d'un grade 4 ≥ 4 jours, d'une aggravation ou d'une récurrence, un traitement par Mycophenolate Mofetil ($1g \times 2$ /jour PO) doit être administré, plus qu'un traitement immunosuppresseur par REMICADE® 5 mg/Kg IV compte tenu du risque d'hépatotoxicité associé.



ANNEXE Y : TRAITEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES PULMONAIRES DES ANTI-PD-1

Version 13 validée le
16 septembre 2016

La survenue d'une pneumopathie sous Nivolumab (OPTIVO®) ou Pembrolizumab (KEYTRUDA®) est rare et peut être symptomatique (toux, dyspnée d'effort ou de repos, fièvre) ou non (anomalies radiologiques isolées), pouvant nécessiter une mesure de la saturation en O₂ et une radiographie ou un scanner thoracique.

En cas de pneumopathie asymptomatique (grade 1) le traitement par anti-PD-1 peut être suspendu ou non, un examen clinique effectué 2x/semaine et un avis pneumologique +/- infectiologique peut être demandé ; une radiographie pulmonaire doit être effectuée toutes les 3 semaines.

En cas de symptômes légers ou modérés (grade 2), le traitement par anti-PD-1 doit être suspendu, un avis pneumologique +/- infectiologique doit être demandé, une hospitalisation peut être envisagée, un traitement corticoïde systémique doit être administré (Méthylprednisolone 1 mg/kg/j PO ou IV, ou équivalent) et une fibroscopie bronchique avec biopsie doit être discutée ; la radiographie pulmonaire doit être répétée 3x/semaine et la corticothérapie doit être diminuée très progressivement après amélioration (> 1 mois), et l'anti-PD-1 peut être repris.

En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes sévères et/ou d'hypoxie menaçant le pronostic vital (grade 3 ou 4), le traitement par anti-PD-1 doit être interrompu définitivement, le malade doit être hospitalisé avec une consultation pneumologique et ID, un traitement corticoïdes systémique doit être administré (Méthylprednisolone 2 à 4 mg/kg/j IV ou équivalent), associée à une antibiothérapie prophylactique des infections opportunistes (BACTRIM®) et une fibroscopie bronchique avec biopsie est recommandée ; en cas d'amélioration, la corticothérapie doit être diminuée très progressivement (> 6 semaines) et en cas de persistance après 48 heures ou d'aggravation, un traitement immunosuppresseur par REMICADE® 5 mg/Kg IV ou par Mycophenolate Mofetil (1g x 2/jour PO) doit être administré.



ANNEXE Z : TRAITEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES RÉNAUX DES ANTI-PD-1

Version 13 validée le
16 septembre 2016

La survenue d'une insuffisance rénale aiguë imputable au Nivolumab (OPTIVO®) ou au Pembrolizumab (KEYTRUDA®) est exceptionnelle (< 1%) et généralement révélée par une élévation de la créatinine sérique.

En cas d'élévation de la créatinine de grade 1 ($\leq 1,5 \times \text{LNS}$), l'anti-PD-1 peut être poursuivi et la créatininémie surveillée 1x/semaine.

En cas de grade 2 ou 3 (créatininémie $\leq 6 \times \text{LNS}$), le traitement par anti-PD-1 doit être suspendu, la créatininémie doit être surveillée 3x/semaine, un traitement corticoïde systémique doit être administré (Méthylprednisolone 0,5 à 1 mg/kg/j PO ou IV, ou équivalent) et une biopsie rénale doit être discutée ; après amélioration, la corticothérapie doit être diminuée très progressivement (> 1 mois), et l'anti-PD-1 peut être repris avec surveillance de la clairance de la créatinine avant chaque cycle.

En cas de grade 4 (créatininémie $> 6 \times \text{LNS}$), le traitement par anti-PD-1 doit être interrompu définitivement, la créatininémie doit être mesurée quotidiennement, un traitement corticoïdes systémique doit être administré (Méthylprednisolone 1 à 2 mg/kg/j IV ou équivalent), une consultation néphrologique doit être effectuée et une échographie et une biopsie rénale discutées ; en cas d'amélioration, la corticothérapie doit être diminuée très progressivement (> 1 mois), associée à une antibiothérapie prophylactique des infections opportunistes (BACTRIM®).



ANNEXE A' : TRAITEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS A LA PERFUSION DES ANTI-PD-1

Version 13 validée le
16 septembre 2016

Des réactions liées à la perfusion de Nivolumab (OPTIVO®) ou de Pembrolizumab (KEYTRUDA®) sont très rares et exceptionnellement de grade 3 ou 4 (< 1%). Les symptômes peuvent associer fièvre, frissons, tremblements, céphalées, rash, prurit, arthralgies, hypo ou hypertension et bronchospasme.

En cas de réaction de grade 1, le patient doit rester allongé et être surveillé jusqu'à disparition des symptômes ; un traitement prophylactique par 1 g de Paracétamol ou un antihistaminique (10 mg de Cétirizine ou 5 mg de Levocétirizine) peut être proposé une heure avant les perfusions ultérieures d'anti-PD-1.

En cas de grade 2, le traitement par anti-PD-1 doit être suspendu, une perfusion de NaCl 9‰ mise en place et un traitement par dexchlorpheniramine 5 mg IV et 1 g de Paracétamol, éventuellement associé à des corticoïdes (Méthylprednisolone 100 mg IV ou équivalent) et bronchodilatateur ; un traitement prophylactique par 1 g de Paracétamol ou un antihistaminique (10 mg de Cétirizine ou 5 mg de Levocétirizine) éventuellement associé à une corticothérapie (Hydrocortisone 25 mg IV ou équivalent) ou à un bronchodilatateur doit être proposé une heure avant les perfusions ultérieures d'anti-PD-1.

En cas de grade 3 ou 4, le traitement par anti-PD-1 doit être définitivement interrompu, une perfusion de NaCl 9‰ mise en place et un traitement par bronchodilatateur, adrénaline SC ou IV et/ou dexchlorpheniramine 5 mg IV associé à une corticothérapie (Méthylprednisolone 100 mg IV ou équivalent).



La perfusion de membre isolé est indiquée :

- en traitement de 2^{ème} intention d'un mélanome avec métastases en transit isolées inopérables chez un patient BRAF sauvage après anti-PD-1 ;
- en cas de carcinome à cellules de Merkel de stade III non résécable ;
- en cas de carcinome épidermoïde cutané inopérable d'emblée, non situé dans une zone à géométrie complexe.

Elle implique :

- l'absence de localisation à distance du membre atteint et nécessite donc une TEP-FDG + un scanner cérébral afin de vérifier l'absence de métastase ;
- l'absence de localisation en transit au niveau du garrot, c'est-à-dire dans les 5 cm proximaux, sous le pli inguinal en cas d'atteinte d'un membre inférieur ou sous le pli axillaire en cas d'atteinte d'un membre supérieur, à vérifier par une échographie de la racine du membre en cas de doute clinique ;
- l'absence de pathologie vasculaire au niveau du membre atteint, nécessitant donc un examen par doppler artériel et veineux du membre atteint.

En revanche, une atteinte ganglionnaire de la racine du membre n'est pas une contre-indication à la réalisation d'une perfusion de membre isolé mais qui doit être alors associée à un curage ganglionnaire [cf. Annexe D : Curage ganglionnaire].

Sur le plan pratique, le centre le plus proche réalisant ce traitement est Gustave Roussy à Villejuif et un contact peut être pris avec le Docteur Cavalcanti dont les coordonnées sont les suivantes :

Madame le Docteur Andrea Cavalcanti
Département de chirurgie générale
Institut Gustave Roussy
39 Rue Camille Desmoulins
94805 Villejuif Cedex
Téléphone : 01-42-11-43-83
Fax : 01-42-11-52-56
E-mail : cavalcanti@igr.fr



ANNEXE C' : IMMUNOTHÉRAPIE PAR IPILIMUMAB (YERVOY®)

Version 13 validée le
16 septembre 2016

L'Ipilimumab (YERVOY®) a une Autorisation de Mise sur le Marché dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique).

Les indications retenues par le GROUM sont les suivantes :

- traitement de 2^{ème} intention d'un mélanome avec métastases en transit isolées et inopérables après anti-PD-1 ;
- traitement de 2^{ème} intention d'un mélanome métastatique BRAF et CKIT sauvages de pronostic « favorable » après anti-PD-1 [cf. *Annexe J : Paramètres décisionnels dans le mélanome métastatique*] ;
- traitement de 3^{ème} intention d'un mélanome métastatique après traitement par inhibiteur BRAF +/- MEK et anti-PD-1, ou anti-PD-1 et Imatinib ;
- traitement de 2^{ème} intention d'un mélanome avec métastases cérébrales BRAF et CKIT sauvages après anti-PD-1 ;
- traitement de 3^{ème} intention d'un mélanome avec métastases cérébrales après traitement par inhibiteur BRAF +/- MEK et anti-PD-1, ou anti-PD-1 et Imatinib.

Les contre-indications au YERVOY® sont les suivantes :

- toute maladie inflammatoire auto-immune sévère ;
- transaminases > 2,5 x LNS (5 x LNS si métastases hépatiques) ou bilirubine > 2 x LNS (sauf maladie de Gilbert) ;
- hépatite B ou C, ou infection par le VIH ;
- métastases cérébrales symptomatiques.

Le traitement d'induction par YERVOY® s'administre en monothérapie, à la posologie de 3 mg/kg toutes les 3 semaines pour un total de 4 cycles.

La 1^{ère} évaluation de la réponse tumorale est recommandée 4 semaines après la dernière injection +/- 4 semaines plus tard et les évaluations ultérieures toutes les 12 semaines. Il est recommandé d'utiliser les critères de réponse immunologique (irCR) pour l'évaluation de l'efficacité [cf. *Annexe I' : Critères de réponse à l'immunothérapie*].

L'administration se déroule de la façon suivante :

- support de rinçage : 100 ml de Glucose 5% injectable ou de NaCl 9‰ ;
- YERVOY®: 3 mg/kg en perfusion IV de 90 mn, sans dilution ou après dilution dans du Glucose 5% ou du NaCl 9‰ (concentration de la solution entre 1 et 4 mg/ml).

Les effets secondaires immunoallergiques justifient une suspension transitoire du YERVOY® en cas de grade 2 jusqu'à résolution au grade ≤ 1, voire l'arrêt définitif en cas de grade 3 ou 4 d'emblée ou de grade 2 non résolutif :

- toxicité gastro-intestinale immunoallergique : fréquente, sous forme de douleur abdominale, diarrhée sévère ou modification significative du transit, rectorragie ou

méléna, hémorragie voire perforation gastro-intestinale potentiellement létale, impliquant une surveillance clinique [cf. *Annexe D' : Traitement des effets indésirables immunologiques gastro-intestinaux de l'Ipilimumab (YERVOY®)*];

- toxicité hépatique immunoallergique : fréquente, sous forme d'élévation des transaminases ou de la bilirubine, voire d'hépatite cytolytique potentiellement létale, impliquant une surveillance de la fonction hépatique (transaminases, bilirubine) avant chaque administration de YERVOY® [cf. *Annexe E' : Traitement des effets indésirables immunologiques hépatiques de l'Ipilimumab (YERVOY®)*];

- toxicité cutanée immunoallergique : fréquente, sous forme de rash ou de prurit, voire de nécrolyse épidermique toxique [cf. *Annexe F' : Traitement des effets indésirables immunologiques cutanés de l'Ipilimumab (YERVOY®)*];

- toxicité endocrinienne immunoallergique : fréquente, sous forme d'hypophysite, d'hypopituitarisme, de thyroïdite (hypo ou hyperthyroïdie) ou d'insuffisance surrénale potentiellement létale, révélée par des céphalées, une fatigue, une altération du champ visuel, des troubles du comportement, des troubles hydroélectrolytiques ou une hypotension, impliquant une surveillance de la fonction thyroïdienne (TSH, T4L) tous les 2 cycles de YERVOY® [cf. *Annexe G' : Traitement des effets indésirables immunologiques endocriniens de l'Ipilimumab (YERVOY®)*];

- toxicité neurologique immunoallergique : peu fréquente, sous forme de neuropathie, voire de syndrome de Guillain-Barré [cf. *Annexe H' : Traitement des effets indésirables immunologiques neurologiques de l'Ipilimumab (YERVOY®)*].

Les autres effets secondaires du YERVOY® sont les suivants :

- toxicité infectieuse : sepsis ;

- toxicité générale : douleur tumorale ou non, anorexie, déshydratation, amaigrissement, fièvre, frissons, œdème ;

- toxicité hématologique : éosinophilie, anémie, impliquant une surveillance de la NFS-Plaquettes avant chaque administration de YERVOY® ;

- toxicité oculaire : uvéite, trouble de l'acuité visuelle ;

- toxicité vasculaire : hypotension, flush ;

- toxicité pulmonaire : dyspnée, toux ;

- toxicité gastro-intestinale : nausée, vomissement ;

- toxicité cutanée : dermatite, érythème, vitiligo, alopecie, sueurs ;

- toxicité musculosquelettique : arthralgie, myalgie ;

- toxicité rénale : insuffisance rénale, impliquant une surveillance de la créatinine avant chaque administration de YERVOY® ;

- toxicité locale : réaction au site d'injection.



**ANNEXE D' : TRAITEMENT DES EFFETS
INDÉSIRABLES IMMUNOLOGIQUES GASTRO-
INTESTINAUX DE L'IPILIMUMAB (YERVOY®)**

Version 13 validée le
16 septembre 2016

Le délai moyen d'apparition des effets secondaires auto-immuns gastro-intestinaux liés à l'Ipilimumab (YERVOY®) incluant des décès liés à des perforations gastro-intestinales est de 8 semaines (5 à 13 semaines) après le début du traitement.

En cas de diarrhée légère à modérée de grade 1 ou 2 (augmentation du nombre de selles jusqu'à 6 par jour) ou de suspicion de colite de grade 1 ou 2 (douleur abdominale, rectorragie), le traitement par YERVOY® peut être poursuivi sous traitement symptomatique (Loperamide, réhydratation).

Si les symptômes persistent plus de 5 jours ou récidivent, le traitement par YERVOY® doit être suspendu temporairement et un traitement corticoïde doit être administré (Prednisolone 1 mg/kg PO) :

- en cas de retour à un grade 0 ou 1, le YERVOY® peut être repris ;
- en l'absence de retour à un grade 0 ou 1, le traitement par YERVOY® doit être définitivement interrompu.

En cas de diarrhée ou de colite sévères de grade 3 ou 4, une numération leucocytaire fécale, un dosage de la calprotectine fécale et une endoscopie doivent être effectuées ; le YERVOY® doit être immédiatement et définitivement interrompu et un traitement corticoïde à forte dose doit être administré (Méthylprednisolone 2 mg/kg/j IV) puis diminué très progressivement sur un mois.

En cas de diarrhée ou de colite réfractaire aux corticoïdes, une dose unique de 5 mg/kg de REMICADE® peut être administrée sauf suspicion de perforation gastro-intestinale ou de sepsis.

L'utilisation d'antalgiques morphiniques dans un contexte de diarrhée ou de colite d'origine auto-immune doit être évitée car les narcotiques peuvent masquer les symptômes de perforation et de péritonite.



ANNEXE E' : TRAITEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES IMMUNOLOGIQUES HÉPATIQUES DE L'IPILIMUMAB (YERVOY®)

Version 13 validée le
16 septembre 2016

Le délai moyen d'apparition des effets secondaires auto-immuns hépatiques incluant des décès par hépatite cytolytique est de 3 à 9 semaines après le début du traitement par YERVOY®.

En cas d'élévation des transaminases de 5 à 8 x LNS ou de la bilirubine de 3 à 5 x LNS, le traitement par YERVOY® doit être suspendu et la fonction hépatique surveillée jusqu'à résolution ; après retour des transaminases < 5 x LNS et de la bilirubine < 3 x LNS, le YERVOY® peut être repris.

En cas d'élévation des transaminases > 8 x LNS ou de la bilirubine > 5 x LNS, une recherche d'anticorps anti-nucléaires et d'anticorps anti-muscle lisse ainsi qu'une imagerie hépatique doivent être effectuées et le bilan hépatique doit être contrôlé tous les 3 jours jusqu'à amélioration, puis une fois par semaine ; le YERVOY® doit être immédiatement et définitivement interrompu et un traitement corticoïde à forte dose doit être administré (Méthylprednisolone 2 mg/kg/j IV) puis diminué très progressivement sur au moins un mois, en augmentant la dose de corticoïde et en ralentissant le rythme de leur décroissance en cas de réélévation des transaminases ou de la bilirubine.

En cas de perturbation du bilan hépatique réfractaire aux corticoïdes, une biopsie hépatique doit être effectuée et un traitement par REMICADE® 5 mg/Kg IV) ou Mycophenolate Mofetil (1g x 2/jour PO) doit être administré.



ANNEXE F' : TRAITEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES IMMUNOLOGIQUES CUTANÉS DE L'IPILIMUMAB (YERVOY®)

Version 13 validée le
16 septembre 2016

Le délai moyen d'apparition des effets secondaires auto-immuns cutanés liés au YERVOY®, dont des nécrolyses épidermiques toxiques fatales, est de 3 semaines (1 à 16 semaines) après le début du traitement.

En cas de toxicité cutanée de grade 1 ou 2, le traitement par YERVOY® peut être poursuivi sous traitement symptomatique par dermocorticoïde (TRIDESONIT®, DIPROSONE®); en cas de rash ou de prurit légers à modérés persistant plus d'une semaine sous dermocorticoïde, un traitement corticoïde systémique doit être administré (Prednisolone 1 mg/kg/j PO).

En cas de toxicité cutanée de grade 3, le YERVOY® doit être suspendu temporairement et un traitement corticoïde systémique doit être administré (Prednisolone 1 mg/kg/j PO) ; si les symptômes s'atténuent (grade 0 ou 1), le YERVOY® peut être repris.

En cas de toxicité cutanée de grade 4, le traitement par YERVOY® doit être immédiatement et définitivement interrompu et un traitement corticoïde à forte dose doit être administré (Méthylprednisolone 2 mg/kg/j IV) puis diminué très progressivement sur au moins un mois.

En cas de rash généralisé, il faut arrêter tout traitement concomitant susceptible de favoriser ce type de réaction (antibiotiques, antiépileptiques, inhibiteurs de la pompe à proton) et éviter ensuite l'utilisation de ces traitements.



**ANNEXE G' : TRAITEMENT DES EFFETS
INDÉSIRABLES IMMUNOLOGIQUES
ENDOCRINIENS DE L'IPILIMUMAB (YERVOY®)**

Version 13 validée le
16 septembre 2016

Le délai moyen d'apparition des effets secondaires auto-immuns endocriniens (hypophysite, hypopituitarisme, insuffisance surrénale) est de 7 à 20 semaines après le début du traitement par YERVOY®.

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont :

- les maux de tête et la fatigue ;
- une altération du champ visuel, des troubles du comportement, des troubles électrolytiques et une hypotension.

En cas de signes d'insuffisance surrénale aiguë (déshydratation sévère, hypotension ou choc), un traitement par corticoïde IV à activité minéralocorticoïde doit être administré à dose substitutive et un remplissage vasculaire doit être effectué ; une infection doit être éliminée.

En cas de signes d'insuffisance surrénale sans crise aiguë, un bilan endocrinien (TSH, T3L, T4L, ACTH, Cortisol, LH, FSH, Testostérone, PRL) et une IRM hypophysaire doivent être effectuées ainsi qu'une analyse du champ visuel si nécessaire.

En l'absence d'endocrinopathie, une autre étiologie doit être recherchée, le bilan endocrinien doit être répété 2 semaines plus tard et l'IRM hypophysaire un mois plus tard.

En cas d'endocrinopathie, un traitement court par corticoïde à forte dose (Dexaméthasone 4 mg/6 heures IV pendant 5 jours) et un traitement substitutif hormonal doivent être administrés ; le traitement par YERVOY® peut être poursuivi après résolution de l'endocrinopathie, en maintenant le traitement substitutif hormonal, en diminuant progressivement les corticoïdes sur au moins un mois, en surveillant le bilan endocrinien et en renouvelant l'IRM hypophysaire si nécessaire.



**ANNEXE H' : TRAITEMENT DES EFFETS
INDÉSIRABLES IMMUNOLOGIQUES
NEUROLOGIQUES DE L'IPILIMUMAB (YERVOY®)**

Version 13 validée le
16 septembre 2016

Les neuropathies motrices inexpliquées, faiblesses musculaires ou neuropathies sensitives durant plus de 4 jours doivent être explorées, et une origine non-inflammatoire tels que progression de la maladie, infection, syndrome métabolique et cause médicamenteuse, doit être exclue.

En cas de neuropathie modérée (grade 2), le traitement doit être suspendu ; si les symptômes neurologiques s'atténuent (grade 0 ou 1), le YERVOY® peut être repris.

En cas de neuropathie grave (grade 3 ou 4), le traitement par YERVOY® doit être immédiatement et définitivement arrêté et un traitement par corticostéroïdes IV (Méthylprednisolone 2 mg/kg/jour) doit être mis en route.



ANNEXE I' : CRITÈRES DE RÉPONSE A L'IMMUNOTHÉRAPIE

Version 13 validée le
16 septembre 2016

Le mécanisme d'action de l'immunothérapie justifie de nouveaux critères d'évaluation de la réponse aux traitements par Ipilimumab ou anti-PD-1 car ces traitements peuvent entraîner initialement une augmentation des lésions existantes ou l'apparition de nouvelles lésions, ce qui est traditionnellement considéré comme une progression avec les critères d'évaluation classiques tel le RECIST (version 1.1).

Il est ainsi recommandé d'utiliser les critères irRC (*Immune-Related Response Criteria*) pour évaluer la réponse à l'Ipilimumab, au Nivolumab et au Pembrolizumab.

	RECIST 1.1	irRC
Mesure de la taille tumorale	Unidimensionnelle	Bidimensionnelle
Réponse Complète (CR)	Disparition de toutes les lésions cibles et non-cibles Réduction des adénopathies < 10 mm de petit axe Pas de nouvelle lésion Confirmation nécessaire ≥ 4 sem.	
Réponse Partielle (PR)	↓ ≥ 30% Σ Ø lésions/initial Confirmation nécessaire ≥ 4 sem.	↓ ≥ 50% Σ Ø lésions/initial-1 ^{ère} évaluation Confirmation nécessaire ≥ 4 sem.
Progression (PD)	↑ ≥ 20% et ≥ 5 mm Σ Ø lésions/nadir Apparition de nouvelles lésions ↑ lésions non-cibles	↑ ≥ 25% Σ Ø lésions/initial-nadir Nouvelles lésions additionnées ≥ 5 mm Confirmation nécessaire ≥ 4 sem.
Stabilité (SD)	Ni réponse, ni progression	

La définition des irRC se base sur une mesure bidimensionnelle des lésions tumorales et elle comporte plusieurs modifications par rapport au RECIST 1.1 :

- l'inclusion des nouvelles lésions mesurables (≥ 5 x 5 mm) dans la charge tumorale totale se fait au fur et à mesure qu'elles apparaissent, à chaque nouvelle évaluation ;
- l'augmentation transitoire de la charge tumorale de 25% ou la présence transitoire de nouvelles lésions ne sont prises en compte que si la progression de la maladie est confirmée après un intervalle d'au moins 4 semaines.



ANNEXE J' : TRAITEMENT CIBLÉ PAR IMATINIB (GLIVEC®)

Version 13 validée le
16 septembre 2016

L'Imatinib (GLIVEC®) a une AMM dans le traitement des patients adultes atteints de dermatofibrosarcome *protuberans* (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand) non résécables et chez les patients atteints de DFSP en rechute ou métastatique ne relevant pas d'un traitement chirurgical.

Le GLIVEC® n'a pas d'AMM dans le traitement du mélanome métastatique mais il a été retenu par le GROUM en traitement de 2^{ème} intention des mélanomes métastatiques y compris cérébral, CKIT muté (il n'est pas indiqué en cas d'amplification, de mutation silencieuse ou de polymorphisme du gène c-Kit).

Le traitement par GLIVEC® s'administre en monothérapie, par voie orale, à raison d'une prise par jour à la posologie de 600 mg/j puis de 400 mg/j ou de 800 mg/j en 2 prises par jour, en continu, selon l'efficacité et la tolérance.

L'administration se fait :

- sous forme de comprimés de 100 et 400 mg ;
- avec un grand verre d'eau, au cours d'un repas (la prise pendant le repas permet d'atténuer les effets indésirables digestifs) ou après dispersion dans un grand verre d'eau ou de jus de pomme ;
- en évitant la COUMADINE® et le Paracétamol à forte dose (Ibuprofène non contre-indiqué).

Les effets secondaires les plus fréquents du GLIVEC® sont les suivants :

- toxicité digestive : fréquente, sous forme de nausées et vomissements, atténués par la prise du GLIVEC® pendant le(s) plus gros repas de la journée, sans aliment irritant pour les muqueuses et au moins 2 heures avant le coucher (notamment en cas d'antécédent d'œsophagite ou de hernie hiatale), pouvant nécessiter un traitement antiémétique (Métoclopramide ou Dompéridone plus que sétron) si les symptômes persistent, diarrhées pouvant nécessiter un traitement antidiarrhéique (Loperamide) ou plus rarement épigastralgies pouvant justifier un traitement antiacide à action rapide à distance ;
- toxicité générale : asthénie à traiter symptomatiquement (repos), œdèmes fréquents, notamment périorbitaires ou des membres inférieurs, justifiant la surveillance régulière du poids et de la TA, et pouvant nécessiter un traitement symptomatique (restriction hydrique, régime pauvre en sel), diurétique (Furosémide + Potassium) ou la réduction de dose du GLIVEC® à 600, 400 ou 300 mg/j, voire l'interruption temporaire, plus rarement rétention hydrique (surtout après 65 ans) ou céphalées ;
- toxicité musculo-squelettique : fréquente, sous forme de douleurs osseuses, d'arthralgies (fémur, tibia, hanches, genoux) ou de myalgies, diminuant généralement après quelques mois, pouvant nécessiter un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien, de l'Ibuprofène ou un opioïde faible, ou sous forme de crampes ou de spasmes musculaires (mains, pieds, cuisses, mollets), généralement constantes dans le temps, à traiter

symptomatiquement après vérification de l'absence d'une rhabdomyolyse (CPK), d'une hypokaliémie, d'une hypomagnésémie (myorelaxant, oligoéléments) ;

- toxicité cutanée : rashes cutanés fréquents, souvent prurigineux, sous forme de lésions érythémateuses, maculopapuleuses (avant-bras, tronc), généralement d'intensité légère, à traiter par crèmes émollientes et apaisantes (DEXERIL® 1 à 2 fois par jour après la toilette), antihistaminique (Hydroxyzine, Cetirizine, Levocetirizine) et/ou dermocorticoïde (TRIDESONIT®, DIPROSONE®), voire par corticothérapie orale (Prednisolone, Méthylprednisolone) courte dans les cas les plus intenses, rarement sous forme de rashes desquamatifs sévères, nécessitant alors l'arrêt immédiat du traitement et l'instauration d'une corticothérapie orale avec reprise progressive possible après résolution du rash, parfois sous forme d'une éruption urticarienne pouvant être traitée par une prémédication (antihistaminique) ;

- toxicité hépatobiliaire : élévation de la bilirubine et/ou des transaminases, impliquant une surveillance de la fonction hépatique (transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines) une fois par mois puis tous les 3 mois ensuite, avec en cas d'élévation de la bilirubine $> 3 \times \text{LNS}$ et/ou des transaminases $> 5 \times \text{LNS}$, un arrêt de l'Imatinib jusqu'à un retour de la bilirubine $< 1,5 \times \text{LNS}$ et des transaminases $< 2,5 \times \text{LNS}$, puis la reprise du traitement à dose réduite (600, 400 ou 300 mg/j) ;

- toxicité hématologique : neutropénie et/ou thrombopénie fréquentes mais généralement peu sévères, plus rarement anémie, impliquant une surveillance de la NFS-Plaquettes toutes les semaines pendant un mois, toutes les 2 semaines pendant les 2^{ème} et 3^{ème} mois puis au moins tous les 3 mois ensuite, avec en cas de neutropénie $< 1000/\text{mm}^3$ et/ou de thrombopénie $< 75000/\text{mm}^3$, un arrêt du GLIVEC® jusqu'à un retour des neutrophiles $> 1500/\text{mm}^3$ et des plaquettes $> 75000/\text{mm}^3$, puis la reprise du GLIVEC® à la même posologie ou à dose réduite en cas de récurrence (600, 400 ou 300 mg/j) ;

- autres toxicité rares : infection, QTc > 500 ms ou $\uparrow$ QTc > 60 ms par rapport à la valeur de référence (notamment en cas d'hypokaliémie, d'hypocalcémie ou de prescription associée d'un médicament allongeant le QTc justifiant un ECG et un contrôle de la kaliémie et de la calcémie corrigée en cas de facteurs favorisant une hypokaliémie), épanchements pleural, hypertension artérielle pulmonaire, hyper ou hypoglycémie chez un patient diabétique ou hyperglycémie chez un patient non diabétique (contrôle de la glycémie à jeun tous les 6 mois), $\uparrow$ créatininémie (surveillance de la créatininémie une fois par mois puis tous les 3 mois ensuite) ou hypophosphatémie.



ANNEXE K' : FICHE PATIENT IMATINIB (GLIVEC®)

Version 13 validée le
16 septembre 2016

PRESCRIPTION ET DELIVRANCE

Ce médicament est prescrit et renouvelé par votre **médecin hospitalier spécialiste en cancérologie ou en dermatologie**.



Il est disponible dans les **pharmacies de ville**.



Ne jetez pas les boîtes entamées ni les comprimés restants dans votre poubelle. Merci de les rapporter à votre médecin prescripteur. Rapportez-lui également les boîtes et comprimés non utilisés lors du renouvellement suivant.

Votre pharmacien peut vous aider dans la prise de votre traitement,

PRESENTATIONS ET CONSERVATION



Boîtes de 30 ou de 60 comprimés dosés respectivement à 400 mg et 100mg

Conservez ce médicament à une **température inférieure à 25°C** à l'abri de l'humidité.
Gardez-le hors de portée et de la vue des enfants.

MODE D'EMPLOI

La dose est strictement personnelle et peut être modifiée au cours du traitement par votre **médecin spécialiste**. L'administration se fait en **une ou deux prises par jour**. Le bon suivi du mode d'emploi est nécessaire à l'efficacité de votre traitement.



Les comprimés de GLIVEC® sont à avaler **entiers** avec un **grand verre d'eau**, au **cours d'un repas**, en **position assise** pour réduire le risque d'irritations gastro-intestinales.

Si vous ne pouvez pas avaler le comprimé, vous pouvez le disperser dans un grand verre d'eau ou de jus de pomme, remuez avec une cuillère puis buvez sans attendre. Votre pharmacien ou médecin peut vous aider.



Les comprimés ne doivent ni être écrasés, ni coupés ou croqués.



Le **pamplemousse** (jus, pulpe) doit être évité pendant votre traitement par GLIVEC®.

INTERACTIONS



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes.

N'hésitez pas à préciser à votre médecin, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) que vous prenez ou que vous souhaitez prendre.

En cas de doute, demandez conseil à votre pharmacien.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Nausées et vomissements	Mangez lentement et faites plusieurs petits repas légers. Evitez les aliments gras, frits et épicés. Buvez plutôt entre les repas.	Prenez les médicaments prescrits contre les nausées et vomissements en respectant les doses. Prévenez votre médecin traitant à partir de deux vomissements par jour.

Eruption cutanée	Préférez un savon doux et un agent hydratant. Evitez les expositions prolongées au soleil et protégez-vous.	Informez votre médecin traitant, des traitements médicaux peuvent vous soulager. Appliquez une crème émolliente une à 2 fois par jour en cas de peau sèche.
EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Diarrhée	Si c'est un effet qui arrive souvent : évitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.	Suivez la prescription médicale contre la diarrhée. Buvez si possible 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes cuites et les bananes. Prévenez votre médecin traitant à partir de 3 diarrhées par jour.
Oedème des membres	Elevez vos pieds quand vous êtes assis. Les vêtements serrés sont déconseillés. Maintenez une alimentation à faible teneur en sel.	Surveillez régulièrement votre poids. En cas de prise de poids rapide et inattendue, contactez votre médecin traitant.
Maux de tête, confusions, vertiges		Prévenez votre médecin dès l'apparition de ces signes. Prudence en cas de conduite de véhicules ou de machines.
Crampes musculaires, douleurs musculaires	Une hydratation régulière est recommandée. Privilégiez les exercices légers.	Contactez votre médecin en cas de persistance.
 Si vous ressentez des effets non mentionnés , n'hésitez pas à en parler à votre prescripteur ou à votre généraliste. Ne soyez pas inquiet à la lecture de ces effets, il est possible que vous n'en éprouviez aucun.		

QUELQUES CONSEILS



Contactez votre médecin immédiatement en cas de :

- signes infectieux (fièvre, toux, frissons ...).
- apparition de selles noires, de saignements de nez et crachats comportant du sang.



N'arrêtez jamais le traitement ou ne modifiez jamais le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.



Si vous avez oublié de prendre vos comprimés de GLIVEC®, ne prenez pas la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle. Merci de le noter dans votre carnet de suivi.



Evitez l'exposition prolongée au soleil et protégez-vous si vous devez le faire.



ANNEXE L' : CHIMIOTHÉRAPIE PAR DACARBAZINE (DÉTICÈNE®)

Version 13 validée le
16 septembre 2016

La Dacarbazine (DÉTICÈNE®) ou DTIC a une AMM dans le mélanome et est indiquée par le GROUM :

- en traitement de 2^{ème} intention d'un mélanome métastatique BRAF et CKIT sauvages et de pronostic « défavorable » ;
- en traitement de 3^{ème} intention d'un mélanome métastatique après inhibiteur BRAF +/- MEK et/ou anti-PD-1 et/ou Imatinib et/ou Ipilimumab.

En cas de métastases cérébrales, le Temozolomide doit être utilisé [cf. Annexes N' : Chimiothérapie par Temozolomide (TEMODAL® ou génériques) & O' : Fiche patient Temozolomide (TEMODAL® ou génériques)].

Elle s'administre en hôpital de jour à la posologie de 1000 mg/m² tous les 21 jours, sur une seule journée.

L'administration se déroule de la façon suivante :

- support de rinçage : 100 ml de Glucose 5% injectable ;
- une ampoule injectable d'un sétron (Ondansétron, Granisétron) en IVL ;
- 120 mg de Méthylprednisolone ou d'un corticostéroïde équivalent en IVD (à séparer du sétron car incompatibilité) ;
- DÉTICÈNE® : 1000 mg/m² dans 250 ml de Glucose 5% injectable sur une heure, à perfuser à l'abri de la lumière.

Les effets secondaires sont les suivants :

- toxicité capillaire : alopecie rare ;
- toxicité digestive : nausées et vomissements rares sous sétron ;
- toxicité hématologique : leuconeutropénie modérée, parfois tardive, impliquant une surveillance de la NFP avant chaque injection (chimiothérapie possible si PNN $\geq 1500/\text{mm}^3$ et PL $\geq 100000/\text{mm}^3$ - dans le cas contraire le traitement doit être reculé d'une semaine) ;
- toxicité locale : douleur au point d'injection, nécessitant alors une diminution du débit et/ou une augmentation de la dilution, voire la pose d'une voie veineuse centrale ;
- toxicité générale : syndrome pseudo-grippal allergique dans les heures suivant l'injection (rash, fièvre, myalgies, malaise), justifiant la prémédication par corticostéroïdes.



ANNEXE M' : CHIMIOTHÉRAPIE PAR FOTEMUSTINE (MUPHORAN®)

Version 13 validée le
16 septembre 2016

La Fotemustine (MUPHORAN®) est indiquée dans le traitement du mélanome malin disséminé (y compris dans les localisations cérébrales) où elle donne 10 à 20% de réponses objectives.

Le MUPHORAN® a été retenu par le GROUM :

- en traitement de 3^{ème} intention d'un mélanome métastatique après anti-PD-1 et Dacarbazine ;
- en traitement de 3^{ème} intention d'un mélanome métastatique cérébral après anti-PD-1 et Temozolomide.

Il s'administre en hôpital de jour sous la forme :

- d'un traitement d'attaque : une administration de 100 mg/m² par semaine pendant 3 semaines ;
- d'un traitement d'entretien, après 5 semaines d'intervalle, en cas de réponse ou de stabilisation : une administration de 100 mg/m² toutes les 3 semaines jusqu'à intolérance ou progression.

L'administration se déroule de la façon suivante :

- support de rinçage : 100 ml de Glucose 5% injectable ;
- 30 mg de Métoclopramide en IVL ;
- 120 mg de SOLUMEDROL® ou d'un corticostéroïde équivalent en IVD ;
- MUPHORAN® : 100 mg/m² dans 250 ml de Glucose 5% injectable sur une heure, à perfuser à l'abri de la lumière.

Les effets secondaires sont les suivants :

- pas de toxicité capillaire (pas d'alopécie) ;
- toxicité digestive : nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales rares et peu intenses ;
- toxicité hématologique : leucopénie et surtout thrombopénie, dose-dépendante et cumulative, retardée, impliquant une surveillance hebdomadaire de la NFP pendant et après le traitement d'attaque et avant chaque injection d'entretien (chimiothérapie possible si PNN $\geq 1500/\text{mm}^3$ et PL $\geq 100000/\text{mm}^3$ - dans le cas contraire le traitement doit être reculé d'une semaine) ;
- toxicité hépatique : élévation transitoire et modérée des transaminases, des phosphatases alcalines et de la bilirubinémie, justifiant une biologie hépatique avant chaque cycle ;
- toxicité neurologique rare : troubles de la conscience, paresthésies, agueusie ;
- toxicité générale : hyperthermie ;
- toxicité locale : veinite.



ANNEXE N° : CHIMIOTHÉRAPIE PAR TEMOZOLOMIDE (TEMODAL® OU GÉNÉRIQUES)

Version 13 validée le
16 septembre 2016

Le Temozolomide (TEMODAL® ou Génériques) n'a pas d'AMM dans le traitement du mélanome métastatique, mais il a été retenu par le GROUM :

- en traitement de 2^{ème} intention d'un mélanome avec métastases cérébrales CKIT sauvage après anti-PD-1 ;
- en traitement de 3^{ème} intention d'un mélanome avec métastases cérébrales après anti-PD-1 et Ipilimumab.

Le traitement par Temozolomide s'administre en monothérapie, par voie orale, à raison d'une prise par jour pendant 5 jours tous les 28 jours (4 semaines) à la posologie de :

- 150 mg/m²/j lors du 1^{er} cycle ;
- 200 mg/m²/j lors des cycles suivants en l'absence de toxicité hématologique de grade 3-4.

L'administration se fait :

- sous forme de gélules de 5, 20, 100 et 250 mg à ne pas ouvrir, disponibles seulement en pharmacie hospitalière ;
- avec un verre d'eau, à jeun ;
- 30 à 45 mn après un traitement antiémétique par sétron (Ondansétron, Granisétron) à poursuivre pendant les 5 jours du traitement ;
- en évitant (contre-indications) : grossesse, allaitement, vaccins vivants atténués ;
- exceptionnellement, en cas de difficultés d'alimentation, les gélules peuvent être ouvertes (en évitant tout contact avec la peau et les muqueuses) et avalées dans un verre de jus de fruit acide (jus de pomme).

Les effets secondaires du Temozolomide sont les suivants :

- pas ou peu de toxicité capillaire ;
- toxicité digestive : nausées et vomissements justifiant un traitement antiémétique par sétron (en cas de vomissement de la prise, ne pas administrer une seconde prise le même jour), diarrhées, constipation et anorexie plus rares ;
- toxicité hématologique : leuconéutropénie et thrombopénie impliquant une surveillance de la NFP avant chaque injection (chimiothérapie possible si PNN $\geq 1500/\text{mm}^3$ et PL $\geq 100000/\text{mm}^3$ -dans le cas contraire le traitement doit être reculé d'une semaine)- pouvant justifier l'absence d'augmentation (après le 1^{er} cycle) ou une réduction de la posologie ;
- toxicité allergique : dyspnée, fièvre, rash cutané, prurit, nécessitant alors une prémédication par antihistaminiques et corticoïdes, voire un arrêt du traitement en cas d'éruption grave ;
- toxicité générale : fatigue, vertiges, malaise, modification du goût.



ANNEXE O' : FICHE PATIENT TEMOZOLOMIDE (TEMODAL® OU GÉNÉRIQUES)

Version 13 validée le
16 septembre 2016

PRESCRIPTION ET DELIVRANCE

Ce médicament est prescrit et renouvelé par votre **médecin hospitalier spécialiste en cancérologie ou en dermatologie**.



Il est disponible uniquement dans les **pharmacies hospitalières**.



Ne jetez pas les emballages ni les gélules restantes dans votre poubelle. Merci de les rapporter à votre prescripteur. Veuillez également lui rapporter vos boîtes et gélules non utilisées lors du renouvellement suivant.

Votre pharmacien peut vous aider dans la prise de votre traitement,

PRESENTATIONS ET CONSERVATION



Flacons de 5 gélules ou boîtes de 5 sachets contenant chacun une gélule dosée à 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg ou 250 mg.

Conservez ce médicament à une **température inférieure à 25°C**.
Gardez-le hors de la portée et de la vue des enfants.

MODE D'EMPLOI



La dose est strictement personnelle et peut être modifiée au cours du traitement par votre médecin spécialiste. L'administration se fait habituellement :

- soit en continu tous les jours pendant 42 jours en même temps que la radiothérapie
- soit par période de 5 jours consécutifs suivis de 23 jours sans prise.

Le bon suivi du mode d'emploi est nécessaire à l'efficacité de votre traitement.



Les gélules de Temozolomide sont à avaler **avec un grand verre d'eau, à jeun, à distance d'au moins une heure d'un repas.**

Dans le cas de prise non continue, vous pouvez vous aider d'un calendrier :

Du 1^{er} au 5^e jour : prise des gélules

Puis du 6^e au 28^e jour : pas de prise de TEMODAL®

Puis recommencez comme au 1^{er} jour.

Les gélules ne doivent être ni ouvertes, ni mâchées.



INTERACTIONS



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes.

N'hésitez pas à préciser à votre médecin, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) que vous prenez ou que vous souhaitez prendre.

En cas de doute, demandez conseil à votre pharmacien.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Nausées et vomissements	Mangez lentement et faites plusieurs petits repas légers.	Prenez les médicaments prescrits contre les nausées et vomissements en respectant les

	Evitez les aliments gras, frits et épicés. Buvez plutôt entre les repas.	doses. Prévenez votre médecin traitant à partir de deux vomissements par jour.
--	--	--

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Saignements inhabituels	Préférez une brosse à dents souple. L'utilisation des thermomètres rectaux est à éviter. Certains médicaments sont déconseillés (aspirine, ibuprofène...).	Prévenez votre médecin traitant. En cas de saignement de nez, penchez la tête en avant en exerçant une légère pression sur vos narines.
Signes d'infection : fièvre, frissons, toux, maux de gorge, brûlures urinaires	Limitez, si possible, les contacts avec les personnes ayant une infection contagieuse. Lavez-vous souvent les mains. Désinfectez soigneusement toute plaie. Faites pratiquer les bilans sanguins prescrits par votre médecin.	En cas de fièvre supérieure à 38°C, prévenez votre médecin traitant.
Constipation	Buvez régulièrement de l'eau. Pratiquez quelques exercices légers.	Buvez si possible 2 litres d'eau par jour Privilégiez une alimentation riche en fibres : légumes verts, fruits et fruits secs. En cas de constipation prolongée par rapport à vos habitudes, contactez votre médecin traitant.
Fatigue	Il est normal d'être fatigué au cours du traitement. Veillez à avoir une bonne hygiène de vie (manger et boire sainement). Respectez des temps de repos dans la journée, mais essayez de conserver une activité même modérée.	Il n'y a pas de médicament contre la fatigue. Soyez à l'écoute de votre corps. Evitez la conduite de véhicule. En cas de fatigue persistante inhabituelle, informez votre médecin traitant.

Une **perte de cheveux** peut survenir, n'hésitez pas à en parler avec votre médecin.



Si vous ressentez des **effets non mentionnés**, n'hésitez pas à en parler à votre prescripteur ou à votre généraliste.

Ne soyez pas inquiet à la lecture de ces effets, il est possible que vous n'en éprouviez aucun.

QUELQUES CONSEILS



Contactez rapidement le médecin **en cas de** :

signes infectieux (fièvre, toux, frissons ...).

apparition de selles noires, de saignements de nez et crachats comportant du sang.
éruption cutanée surtout en cas de décollement de la peau (bulles).

difficultés à respirer, essoufflement et toux.



N'arrêtez jamais le traitement ou ne modifiez jamais le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.



Si vous avez oublié de prendre vos gélules de Temozolomide, ne prenez pas la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure normale, le lendemain. Merci de le noter dans votre carnet de suivi.



En cas de vomissements, ne prenez pas de dose supplémentaire et ne doublez pas la prise suivante.



ANNEXE P' : CLASSIFICATION ET BILAN D'EXTENSION DES MÉLANOMES MUQUEUX DES VADS

Version 13 validée le
16 septembre 2016

Les mélanomes muqueux des voies aérodigestives supérieures sont des tumeurs rares devant faire l'objet d'un enregistrement dans la base nationale du REFCOR (contact : franck.jegoux@chu-rennes.fr ou elise.thebault@chu-rennes.fr), être soumises à une RCP de recours et prises en charge par une équipe référente.

La classification AJCC 2009 n'est pas adaptée aux mélanomes muqueux car l'épaisseur n'est pas toujours analysable et il est recommandé d'utiliser la classification de Ballantyne modifiée par Prasad.

La classification à 3 stades est couramment utilisée :

- stade I : maladie localisée sans atteinte ganglionnaire ou métastatique ;
- stade II : maladie régionale avec atteinte ganglionnaire ;
- stade III : maladie générale avec atteinte métastatique.

Dans les stades I, il est possible de préciser le niveau d'invasion en profondeur :

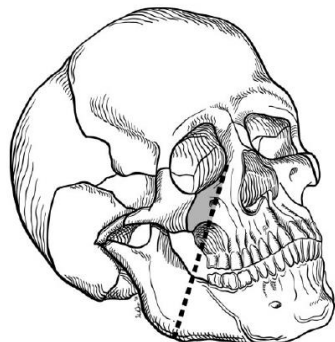
- stade Ia : mélanome *in situ* ou micro-invasif ;
- stade Ib : invasion de la *lamina propria* ;
- stade Ic : invasion profonde.

Deux présentations histologiques sont de pronostic péjoratif :

- architecture pseudo-papillaire : lorsque les amas cellulaires tumoraux forment un aspect de papilles autour des vaisseaux ;
- architecture sarcomatoïde : lorsque l'agencement cellulaire évoque un sarcome pléomorphe de haut grade.

La présence de nécrose, d'une hyperpigmentation et/ou d'un index mitotique élevé sont également des facteurs pronostiques péjoratifs ; le génotypage (BRAF, NRAS et CKIT) doit être systématique quel que soit le stade.

La classification TNM/AJCC des carcinomes épidermoïdes peut également être appliquée, avec une différence pronostique significative entre T1 (confinées à leur site primitif) et T2 (ne dépassant pas le complexe naso-ethmoïdal) d'une part, T3 et T4 (envahissant des organes de voisinage) d'autre part.



Le scanner du massif facial permet de déterminer la topographie de la tumeur par rapport au plan d'Ohngren et de préciser si elle reste confinée dans les limites anatomiques de la sous-unité à partir de laquelle elle se développe ; seront méthodiquement recherchées des érosions osseuses avec atteinte des parties molles adjacentes, notamment au niveau de la lame papyracée, du plancher orbitaire, de la lame criblée, des apophyses ptérygoïdes, du palais dur et de la base du crâne.

L'IRM du massif facial et du cou présente par rapport au scanner une meilleure distinction entre la tumeur et les tissus adjacents, en particulier en cas de sinus rétentionnel, et doit être réalisée systématiquement ; elle étudiera de manière plus précise une éventuelle invasion du contenu orbitaire et/ou endocrânienne.

L'échographie permet également l'étude des chaînes ganglionnaires superficielles mais celles-ci sont explorées par le scanner systématique.

L'extension générale nécessite un scanner corps entier et une TEP-FDG surtout si la chirurgie envisagée est mutilante.



ANNEXE Q' : RADIOTHÉRAPIE DES MÉLANOMES MUQUEUX DES VADS

Version 13 validée le
16 septembre 2016

La radiothérapie locale de la tumeur primitive est proposée :

- dans les mélanomes muqueux des VADS de stade I ou II après exérèse chirurgicale macroscopiquement ou microscopiquement incomplète ;
- dans les mélanomes muqueux métastatiques des VADS, associée ou non à la chirurgie, quand la tumeur primitive est symptomatique.

La radiothérapie régionale des ganglions est proposée dans les mélanomes muqueux des VADS avec atteinte ganglionnaire macroscopique en cas de rupture capsulaire et/ou de nombre de ganglions positifs supérieur à 2 et/ou de taille supérieure à 3 cm.

La majorité des patients ayant un âge supérieur à 60 ans et la toxicité des radiations étant plus importante chez les patients âgés, le traitement devra tenir compte des facteurs de comorbidité : seuls les patients ayant une espérance de vie supérieure ou égale à 10 ans devront être traités dans un but curatif et chaque malade devra bénéficier des soins de support appropriés.

Les fortes doses par séance applicables aux mélanomes des membres ou du tronc ne seront pas tolérées par les tissus sains de la sphère ORL ; le compromis proposé fait appel la technique de l'IMRT et à une dose par fraction de 2,4 Gy et une dose totale (ICRU) en fractionnement classique :

- 1^{ère} phase : irradiation initiale de 48 Gy en 20 fractions et 26 jours dans le site tumoral et/ou l'ensemble des aires ganglionnaires satellites ;
- 2^{ème} phase : complément d'irradiation de 12 Gy en 5 fractions dans les zones d'exérèse microscopiquement ou macroscopiquement incomplète.

On évitera de délivrer une dose totale supérieure à 40,80 Gy (à raison de 2,4 Gy par fraction) dans la moelle épinière. Le CTV pour chaque site tumoral primitif correspond au GTV usuel des tumeurs classiques des zones concernées avec une marge de 20 mm chaque fois que possible.

Les soins dentaires doivent être réalisés le plus rapidement possible : tous les patients recevront une fluoruration quotidienne par gouttières plastiques pendant une année au moins puis 2 fois par semaine les années suivantes tout en utilisant un dentifrice très riche en fluor avec détartrage régulier et contrôle par le dentiste tous les 6 mois ; pour éviter des toxicités prohibitives compte tenu du fractionnement et de l'étalement, l'étude dosimétrique évitera une hétérogénéité supérieure à 5% et en cas d'effet secondaire de grade 3, le traitement doit être interrompu jusqu'à disparition de la toxicité.

L'accès à des techniques innovantes comme l'hadronthérapie (protons ou ions carbone) doit être discutée pour les tumeurs en place inopérables.



ANNEXE R' : CHIRURGIE DES MÉLANOMES MUQUEUX DES CAVITÉS NASO- SINUSIENNES

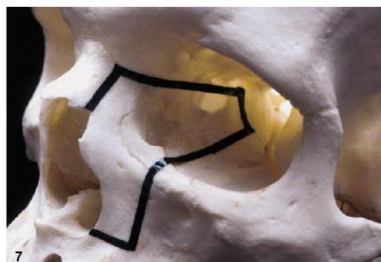
Version 13 validée le
16 septembre 2016

Pour les tumeurs naso-sinusiennes, la situation par rapport au plan d'Ohngren est fondamentale [cf. *Annexe P' : Classification et bilan d'extension des mélanomes muqueux des VADS*], les lésions situées au-dessus et en arrière de ce plan étant considérées comme chirurgicalement défavorables.

Hormis pour de toutes petites lésions nasales où la voie endoscopique peut être réalisée dans des cas sélectionnés par un chirurgien expert en chirurgie carcinologique et endoscopique endonasale, une résection par voie transfaciale (voie paralatéronasale, voie sous-labiale, voie transbasacrânienne) sera privilégiée.

Les tumeurs du sinus maxillaire sont des indications de maxillectomie plus ou moins étendue :

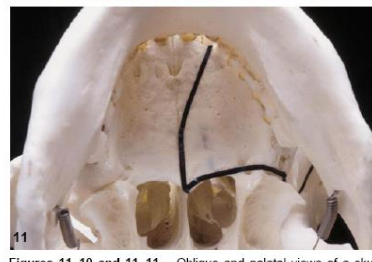
- limitée : une seule paroi du sinus (généralement la paroi interne ou le plancher du sinus maxillaire) ;
- subtotale : au moins 2 parois incluant le palais ;
- totale : la totalité du maxillaire.



Figures 11-6 and 11-7. Anteroposterior and oblique views of a skull delineating the osteotomies required for a medial maxillectomy.



Figures 11-8 and 11-9. Lateral and palatal views of a skull delineating the osteotomies required for an "infrastructure" maxillectomy.



Figures 11-10 and 11-11. Oblique and palatal views of a skull delineating the osteotomies required for a total maxillectomy.

La chirurgie du mélanome muqueux des cavités naso-sinusiennes peut imposer l'abord orbitaire, et parfois poser la question de l'exentération de son contenu ; deux situations peuvent se présenter :

- la tumeur concerne l'orbite, et son exérèse ne peut en aucun cas éviter l'exentération ;
- la tumeur ne concerne pas l'orbite mais son exérèse carcinologique large fait passer le trait de section chirurgicale à travers l'orbite ; dans cette situation, la décision se prend au cas par cas, tenant compte de la présentation locale de la tumeur, des facteurs pronostiques, des conséquences fonctionnelles et de la volonté du patient.

La réflexion concernant l'exérèse de la base du crâne est différente : la plupart des voies d'abord (endoscopique ou transfaciale) permettent une résection de l'étage antérieur de la base du crâne incluant la méninge et une partie du gyrus frontal sans majorer significativement la morbidité ; l'envahissement du parenchyme cérébral doit en revanche faire discuter au cas par cas l'intérêt de la chirurgie du fait du gain très modeste dans cette situation, et l'analyse de l'imagerie pour faire la part entre un parenchyme envahi ou simplement refoulé est capitale (le radiologue doit être partie prenante dans la décision).

La technicité de tels gestes peut être complexe, pouvant imposer la participation conjointe de plusieurs spécialités (ORL, ophtalmologie, chirurgie maxillo-faciale, neurochirurgie, chirurgie plastique) et la morbidité potentiellement lourde de ces interventions doit là encore être mise en balance avec le pronostic globalement péjoratif, l'état général du patient et sa motivation.

Un autre élément à mettre dans la balance est la difficulté à obtenir des marges saines histologiquement prouvée dans la mesure où la complexité anatomique de l'étage moyen de la face oblige souvent à réaliser des résections fragmentées de la tumeur. A cette fragmentation s'ajoutent des difficultés d'orientation de la pièce opératoire. De plus, la présence de structures neurovasculaires contiguës peut empêcher l'obtention de marges suffisamment larges. Enfin, le caractère multifocal fréquemment rapporté des mélanomes muqueux des fosses nasales doit faire relativiser la notion de marges à distances, qui dans cette hypothèse, ne suffisent pas à prémunir d'une récurrence locale malgré une chirurgie extensive à l'orbite ou à la base du crâne.



ANNEXE S': CARCINOME À CELLULES DE MERKEL

Version 13 validée le
16 septembre 2016

Les carcinomes à cellules de Merkel sont des tumeurs rares devant faire l'objet d'un enregistrement dans la base nationale CARADERM (contact : alain.dupuy@chu-rennes.fr ou laurent.misery@chu-brest.fr).

Le carcinome neuroendocrine cutané primitif ou tumeur de Merkel est une tumeur maligne de l'adulte âgé prédominant en peau photo-exposée (visage, cou) réalisant typiquement un nodule violacé mais pouvant être d'aspect variable, avec une atteinte lymphatique précoce et un pronostic péjoratif.

Elle réalise une prolifération dermique en plages de cellules indifférenciées, parfois fusiformes, avec des zones de nécrose, respectant généralement l'épiderme, mais pouvant l'envahir de façon pagétoïde. Les cellules tumorales sont peu différenciées, rondes, au noyau arrondi et à chromatine fine ; les mitoses sont nombreuses et le cytoplasme est peu abondant et à limites imprécises.

L'étude immunohistochimique est obligatoire et doit comporter au minimum CK20 (+ polaire), CGA (+ 50%), et TTF1 (-). Le principal diagnostic différentiel histologique est la métastase cutanée d'un carcinome bronchique à petites cellules (CK20-, TTF1+). En cas de discordance, l'IHC permet également d'éliminer les autres tumeurs cutanées malignes plus fréquentes qui peuvent lui ressembler : mélanome, lymphome et carcinomes peu différenciés primitifs ou secondaires.

Tumeur	CK7	CK20	CGA	PS100	TTF1	CD45	CD99
Merkel	-	+	+/-	-	-	-	+/-
Métastase CPC	+	-	+	-	+	-	+/-
Lymphome	-	-	-	-	-	+	-
Mélanome	-	-	-	+	-	-	-
PNET	-	-	-	-	-	-	+

Le polyomavirus « MCV » est détecté dans près de 70% des carcinomes de Merkel, son génome étant intégré dans le noyau des cellules tumorales, mais sa détection n'est pas actuellement applicable pour le diagnostic histologique.

La classification utilisée est celle du MSKCC :

- stade I : tumeur primitive < 2 cm et absence d'adénopathie avec (IA) ou sans (IB) analyse du ganglion sentinelle ou de métastase ;
- stade II : tumeur primitive $\geq$ 2 cm et $\leq$ 5 cm et absence d'adénopathie avec (IIA) ou sans (IIB) analyse du ganglion sentinelle ou de métastase, ou > 5 cm et absence d'adénopathie ou de métastase ;
- stade III : adénopathies régionales microscopiques (IIIA) ou macroscopique ou en transit (IIIB) sans métastase ;

- stade IIV : métastases à distance.

La chirurgie du carcinome de Merkel peut être :

- classique : marges de 1 à 2 cm ;
- micrographique : chirurgie de Mohs ou slow Mohs [cf. *Annexe T' : Traitements chirurgicaux des carcinomes basocellulaires*].

En cas de maladie locorégionale inopérable, une perfusion de membre isolé peut être proposée [cf. *Annexe B' : Perfusion de membre isolé*].

La surveillance recommandée pour les stades I et II est la suivante :

- examen clinique + échographie ganglionnaire tous les 4 mois pendant 3 ans ;
- examen clinique + échographie ganglionnaire tous les 6 mois pendant 2 ans.



ANNEXE T' : TRAITEMENTS CHIRURGICAUX DES CARCINOMES BASOCELLULAIRES

Version 13 validée le
16 septembre 2016

Les marges cliniques d'exérèse recommandées sont :

- pour les tumeurs de bon pronostic : 3 à 4 mm ;
- pour les tumeurs de pronostic intermédiaire : 4 mm au minimum ;
- pour les tumeurs de mauvais pronostic : 5 (CBC bien limités) à 10 mm, voire plus (certains CBC récidivés et sclérodermiformes).

Dans tous les cas, les marges profondes sont situées dans le tissu graisseux sous-cutané et doivent atteindre en les respectant (sauf s'ils sont envahis) l'aponévrose (front), le périchondre (oreille, nez) ou le périoste (cuir chevelu) ; pour les CBC superficiels, elles peuvent être moins profondes.

Lors d'une chirurgie classique, l'examen extemporané n'est pas fiable et ne peut donc modifier le déroulement de l'acte opératoire ; il peut exceptionnellement être proposé dans les CBC de mauvais pronostic ou les CBC de pronostic intermédiaire (si une marge > 4 mm ne peut être obtenue) et doit alors être orienté par le chirurgien sur une ou plusieurs zones à risque d'envahissement et réalisé de la manière la plus exhaustive possible sur ces zones.

La réalisation d'une exérèse en 2 temps est particulièrement indiquée en cas de fermeture nécessitant une greffe ou un lambeau et rendant la reprise chirurgicale difficile en cas d'exérèse incomplète (CBC de mauvais pronostic ou de pronostic intermédiaire) ; l'examen histologique doit être orienté par le chirurgien sur une ou plusieurs zones à risque d'envahissement et réalisé de la manière la plus exhaustive possible sur ces zones.

La chirurgie micrographique de Mohs peut être discutée dans les CBC de mauvais pronostic. La technique combine l'acte chirurgical et l'examen microscopique extemporané. Sous anesthésie locale, les limites tumorales sont dessinées et la tumeur est enlevée avec de très faibles marges latérales et profondes, et confiée pour examen histologique standard. Cette exérèse est complétée par de minces recoupes horizontales. La première recoupe est enlevée sur l'ensemble de la surface de la perte de substance créée par l'ablation de la tumeur visible. Cette recoupe mesure 2 mm d'épaisseur. Elle est repérée, orientée et transmise à l'anatomopathologiste pour examen extemporané sur coupes congelées. La faible épaisseur de la recoupe permet de l'aplatir pour visualiser histologiquement les marges en 2 dimensions ce qui correspond aux 3 dimensions de l'extension de la tumeur dans l'espace : la partie périphérique correspond à l'épiderme latéral à la lésion et la partie centrale correspond au derme et à l'hypoderme sous-jacent à la tumeur. Lors de l'examen extemporané, si les premières recoupes ne révèlent aucun foyer tumoral, la marge est considérée comme saine dans sa totalité ; sinon, les foyers tumoraux sont localisés afin d'orienter la reprise. Ces dernières sont répétées jusqu'à ce que l'exérèse tumorale soit complète. La réparation de la perte de substance peut être alors envisagée.

La technique de Mohs pose plusieurs problèmes :

- elle n'est disponible que dans un seul centre en France (cf. infra) ;
- elle nécessite une anesthésie générale ;
- elle mobilise pendant plusieurs heures un bloc opératoire, une équipe chirurgicale et un anatomopathologiste.

Sur le plan pratique, le centre réalisant ce traitement est le service de Dermatologie de l'hôpital Ambroise Paré à Paris et un contact peut être pris avec le Dr Sei dont les coordonnées sont les suivantes :

Monsieur le Dr Jean-François Sei
Département de dermatologie, Hôpital Ambroise Paré
9 avenue Charles de Gaulle, 92104 Boulogne-Billancourt
Téléphone : 01-49-09-57-71
E-mail : jeanfrancois.sei@wanadoo.fr

Une technique proche, le « Slow-Mohs » :

- est disponible en Bretagne (cf. infra) ;
- se pratique sous anesthésie locale ;
- a une logistique moins lourde : la pièce est envoyée au laboratoire d'anatomie pathologique et les résultats sont connus le lendemain, le patient étant alors reconvoqué pour fermeture de la perte de substance ou complément d'exérèse.

Le Slow-Mohs est accessible en Bretagne auprès des Dr Gérard et Heusse dont les coordonnées sont les suivantes :

Madame le Dr Marion Gérard
Centre Eugène Marquis
CS44229 35042 Rennes Cedex
Téléphone : 02-98-95-31-99
E-Mail : m.gerard@rennes.unicancer.fr

Monsieur le Dr Jean-Laurent Heusse
Clinique de la Sagesse
CS44345 35043 Rennes Cedex
Téléphone : 02-99-85-75-75
E-Mail : jlheusse@lasagesse.fr

Les techniques de chirurgie micrographique peuvent également s'appliquer aux carcinomes épidermoïdes cutanés, aux dermatofibrosarcomes, aux carcinomes annexiels à différenciation eccrine à type de carcinome microkystique, voire dans certains cas aux mélanomes de Dubreuilh *in situ*.

Les CBC nécessitant un traitement médical par Vismodegib (ERIVEDGE®) doivent faire l'objet d'un enregistrement dans la base nationale CARADERM (contact : alain.dupuy@chu-rennes.fr ou laurent.misery@chu-brest.fr).



ANNEXE U' : HISTOLOGIE DES CARCINOMES BASOCELLULAIRES

Version 13 validée le
16 septembre 2016

Il est recommandé de toujours réaliser une biopsie :

- quand le diagnostic clinique est incertain ;
- quand le traitement proposé n'est pas chirurgical ;
- dans les formes cliniques de mauvais pronostic ;
- quand la chirurgie nécessite une reconstruction importante.

La biopsie (incision ou punch) doit être suffisamment profonde pour inclure le derme réticulaire et l'hypoderme afin de dépister une composante infiltrante et de préciser au mieux le type histologique.

Une exérèse d'emblée peut être réalisée pour les CBC de bon pronostic lorsque la présentation clinique est évocatrice, en respectant les marges préconisées (3 à 4 mm) et sous réserve d'une confirmation histologique du diagnostic après exérèse.

Le chirurgien doit systématiquement orienter la pièce qui sera au mieux accompagnée d'un schéma.

L'examen macroscopique doit mesurer la pièce d'exérèse et la lésion, la décrire et si possible mesurer la marge de sécurité la plus étroite en précisant son siège ; les prélèvements sont orientés.

La technique d'analyse varie selon la taille, la topographie et la forme de la pièce opératoire :

- taille < 0,5 cm : le prélèvement est coupé en 2 ou inclus en totalité, sans être coupé ;
- 0,5 cm < taille < 3 cm : faire des tranches parallèles, perpendiculairement au grand axe du prélèvement. Pour visualiser les extrémités, il est possible de terminer de chaque côté par une ou des tranches perpendiculaires aux autres tranches ;
- taille > 3 cm : la tumeur est prélevée puis des prélèvements en rayons de roue sont réalisés sur les zones où la marge de sécurité est la plus étroite ;
- lésion située sur un bord libre (hélix, paupière, narine, lèvre) : la pièce est sectionnée en tranches parallèles, perpendiculairement au bord libre. La face externe des 2 tranches distales est repérée pour être histologiquement contrôlée.

Le compte rendu anatomopathologique doit contenir les informations suivantes :

Macroscopie :

Site tumoral :

Prélèvement :

Type :	Biopsie		
	Exérèse	orientée	non orientée
Taille :			

Lésion :

Visible sur pièce fixée
Aspect
Taille
Autres particularités :
Non visible sur pièce fixée

Histologie :

Le diagnostic retenu est celui de carcinome basocellulaire

1-Sous-type histologique :

Superficiel		
Nodulaire		
Infiltrant	Trabéculaire	Micronodulaire
Sclérodermiforme		
Tumeur fibroépithéliale de Pinkus		
Métatypique		
Autre :		

2-Exérèse :

Marges latérales :
en tissu tumoral
au ras de la tumeur
en tissu sain
Marges profondes :
en tissu tumoral
au ras de la tumeur
en tissu sain

3-Migration périnerveuse : Oui Non

4-Particularité(s) non signalée(s) ci-dessus :

Conclusion :

Elle doit retenir le sous-type histologique de moins bon pronostic.



ANNEXE V' : FORMES ANATOMO-CLINIQUES ET GROUPES PRONOSTIQUES DES CARCINOMES BASOCELLULAIRES

Version 13 validée le
16 septembre 2016

Les 3 sous-types cliniques de carcinomes basocellulaires (CBC) sont les CBC nodulaires, les CBC superficiels et les CBC sclérodermiformes.

Les 4 sous-types histologiques principaux des CBC sont les CBC nodulaires, les CBC superficiels, les CBC infiltrants (trabéculaires ou micronodulaires) et les CBC sclérodermiformes ; des formes histologiques particulières sont également individualisées : tumeur de Pinkus, CBC métatypique et mixte (ou composite).

Les facteurs pronostiques cliniques sont :

- la localisation : zone à bas risque de récurrence (tronc et membres), zone à risque intermédiaire de récurrence (front, joue, menton, cuir chevelu et cou) et zone à haut risque de récurrence (nez et zones péri-orificielles de l'extrémité céphalique) ;
- la taille : risque de récurrence augmenté au-dessus de 1 centimètre pour les zones à haut risque de récurrence et au-dessus de 2 centimètres pour les zones à bas risque et à risque intermédiaire de récurrence.

Les formes mal limitées ou sclérodermiformes et les formes récidivées sont également des facteurs de risque de récurrence.

Les facteurs pronostiques histologiques de récurrence sont :

- les CBC sclérodermiformes et infiltrants ;
- les CBC métatypiques.

On distingue 3 groupes pronostiques en fonction du risque de récurrence, du risque d'envahissement local et de la difficulté de prise en charge thérapeutique en cas de récurrence :

- le groupe de mauvais pronostic comprend les formes cliniques sclérodermiformes ou mal limitées et les formes histologiques agressives (infiltrantes et métatypiques), les formes récidivées (à l'exception des CBC superficiels) et les CBC nodulaires de la zone à haut risque de récurrence (nez et zones péri-orificielles de l'extrémité céphalique) et de taille > 1 cm ;
- le groupe de bon pronostic comprend tous les CBC superficiels primaires et la tumeur de Pinkus, et les CBC nodulaires primaires bien limités < 1 cm sur la zone intermédiaire de récurrence (front, joue, menton, cuir chevelu et cou) et < 2 cm sur la zone à bas risque de récurrence (tronc et membres) ;
- le groupe de pronostic intermédiaire comprend les CBC superficiels récidivés et les CBC nodulaires < 1 cm sur la zone à haut risque de récurrence, > 1 cm sur la zone à risque intermédiaire de récurrence et > 2 cm sur la zone à bas risque de récurrence.

CBC	CLINIQUE	LOCALISATION	TAILLE
BON PRONOSTIC	▪ Superficiel ▪ Tumeur de Pinkus ▪ Nodulaire < 1 cm (zone intermédiaire de récurrence) ▪ Nodulaire < 2 cm (zone à bas risque de récurrence)	▪ Tronc ▪ Membres	▪ < 1 cm (zone à haut risque de récurrence) ▪ < 2 cm (zone à bas risque et à risque intermédiaire de récurrence)
PRONOSTIC INTERMEDIAIRE	▪ Superficiel récidivé ▪ Nodulaire < 1 cm (zone à haut risque de récurrence) ▪ Nodulaire < 2 cm (zone à risque intermédiaire) ▪ Nodulaire > 2 cm (zone à bas risque de récurrence)	▪ Front ▪ Joue ▪ Menton ▪ Cuir chevelu ▪ Cou	
MAUVAIS PRONOSTIC	▪ Sclérodermiforme ▪ Mal limité ▪ Infiltrant ▪ Métatypique ▪ Récidivé (sauf CBC superficiel) ▪ Nodulaire > 1 cm (zone à haut risque de récurrence)	▪ Nez ▪ Zones péri-orificielles de l'extrémité céphalique	▪ > 1 cm (zone à haut risque de récurrence) ▪ > 2 cm (zone à bas risque et à risque intermédiaire de récurrence)



ANNEXE W' : RADIOTHÉRAPIE DES CARCINOMES BASOCELLULAIRES

Version 13 validée le
16 septembre 2016

La radiothérapie des Carcinomes Basocellulaires (CBC) peut faire appel à la curiethérapie ou à la radiothérapie de haute énergie (photons ou électrons) en fonction de la présentation clinique (les rayonnements de basse énergie ou radiothérapie « de contact » ne sont pas disponibles en Bretagne).

La radiothérapie est contre-indiquée en cas de syndromes génétiques prédisposant aux cancers cutanés :

- nævomatose basocellulaire ;
- *xeroderma pigmentosum*.

La radiothérapie n'est pas recommandée :

- comme traitement de 1^{ère} intention si une chirurgie d'exérèse peut être réalisée ;
- chez les sujets de moins de 60 ans ;
- comme traitement des CBC sclérodermiiformes ;
- sur certaines zones sensibles : oreilles, mains, pieds, jambes, organes génitaux.

La radiothérapie est donc réservée aux cas dans lesquels la chirurgie n'est pas possible : contre-indication chirurgicale, difficultés chirurgicales, refus du malade ; les principales indications sont :

- les CBC avec exérèse incomplète ;
- les récurrences de CBC ;
- les CBC nodulaires < 2 cm de l'extrémité céphalique ;
- les CBC avec envahissement osseux ou cartilagineux.

En fonction du pronostic de la tumeur, il est proposé de respecter des marges de sécurité minimales de 5 à 10 mm au niveau du volume irradié par rapport au volume tumoral.

La dose utilisée est comprise entre 70 et 80 Gy selon la taille de la tumeur, en fractionnement classique (2 Gy/fraction 5j/semaine) sauf chez les patients âgés ou l'irradiation peut être administrée en hypofractionné (3 séances/semaine).



ANNEXE X' : TRAITEMENT CIBLÉ PAR VISMODEGIB [ERIVEDGE®]

Version 13 validée le
16 septembre 2016

Le Vismodegib (ERIVEDGE®) a une Autorisation de Mise sur le Marché et est indiqué par le GROUM en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de :

- carcinome basocellulaire métastatique symptomatique ;
- carcinome basocellulaire localement avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées.

Il peut également être discuté dans les carcinomes trichoblastiques non opérables.

Les contre-indications à l'administration d'ERIVEDGE® sont les suivantes :

- femmes enceintes ou allaitant ;
- femmes en âge de procréer qui ne respectent pas le programme de prévention de la grossesse.

L'administration d'ERIVEDGE® à une femme enceinte peut entraîner la mort embryofœtale ou des anomalies congénitales sévères et le médecin prescripteur doit former les patients afin qu'ils comprennent et reconnaissent toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse d'ERIVEDGE® :

- une femme en âge de procréer (y compris si ses règles sont irrégulières ou interrompues) doit être capable de se conformer à des mesures de contraception efficaces et utiliser 2 méthodes de contraception recommandées dont une méthode très efficace (injection hormonale à forme retard, stérilisation tubaire, vasectomie ou DIU) et une méthode barrière (préservatif masculin ou diaphragme, avec spermicide si possible) pendant tout le traitement par ERIVEDGE® et dans les 24 mois après la dernière prise ;
- pour les femmes susceptibles de procréer, la prescription est limitée à un mois de traitement et un test de grossesse doit être réalisé dans les 7 jours avant le début du traitement puis une fois par mois pendant toute la durée du traitement par ERIVEDGE® ;
- un homme doit toujours utiliser un préservatif (avec spermicide si possible), même après une vasectomie, lors des rapports sexuels avec une partenaire pendant tout le traitement par ERIVEDGE® et dans les 2 mois après la dernière prise ;
- une femme en âge de procréer ou la partenaire féminine d'un homme traité par ERIVEDGE® doivent informer leur médecin si elle est enceinte (ou pense que, pour n'importe quelle raison, elle peut l'être), si elle n'a pas ses règles, si elle arrête sa méthode de contraception (sauf si elle s'engage à ne pas avoir de rapport = abstinence) ou si elle a besoin de changer de méthode de contraception pendant le traitement.

Le traitement par ERIVEDGE® s'administre en monothérapie, par voie orale, à raison d'une gélule de 150 mg une fois par jour, en continu, jusqu'à progression ou toxicité ; des interruptions de traitement allant jusqu'à 4 semaines sont autorisées en fonction de la tolérance individuelle.

L'administration se fait par voie orale et les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau, pendant ou en dehors d'un repas ; elles ne doivent pas être ouvertes.

Les effets secondaires les plus fréquents de l'ERIVEDGE® sont les suivants :

- toxicité générale : asthénie et anorexie très fréquents, amaigrissement fréquent et plus rarement déshydratation, pouvant entraîner une hyponatrémie et justifiant un ionogramme mensuel ;
- troubles du goût : dysgueusie (ou agueusie) très fréquente, justifiant un suivi diététique et une surveillance du poids pendant toute la durée du traitement ;
- toxicité digestive : nausées très fréquentes, vomissements, diarrhée ou constipation fréquents et plus rarement dyspepsie ou douleur épigastrique ;
- toxicité cutanée : alopecie très fréquente (ou parfois croissance anormale des cheveux), prurit fréquent, pouvant justifier un antihistaminique (Cetirizine, Levocetirizine), plus rarement rash ou madarose (chute des cils) ;
- toxicité musculosquelettique : spasmes musculaires très fréquents, plus rarement arthralgie, myalgie ou autre douleur (Paracétamol) ;
- toxicité hépatique : élévation fréquente des transaminases et des phosphatases alcalines, justifiant une surveillance mensuelle du bilan hépatique ;
- toxicité autre : aménorrhée fréquente.



ANNEXE Y' : FICHE PATIENT VISMODEGIB [ERIVEDGE®]

Version 13 validée le
16 septembre 2016

PRESCRIPTION ET DELIVRANCE



Ce médicament est prescrit et renouvelé par votre **médecin hospitalier dermatologue ou cancérologue**. Il est disponible uniquement dans les pharmacies de ville



Lorsque vous quittez votre domicile, pensez à prendre vos ordonnances et faites activer votre dossier pharmaceutique.



Votre pharmacien peut vous aider dans la prise de votre traitement, veuillez lui rapporter vos boîtes et comprimés non utilisés lors du renouvellement suivant.

Si votre traitement est définitivement interrompu, ne jetez pas les boîtes entamées ni les comprimés restants dans votre poubelle mais rapportez-les à votre médecin prescripteur.

PRESENTATIONS ET CONSERVATION



Boîtes de 56 comprimés dosés à 240 mg.



Conservez ce médicament à une température inférieure à 25°C.
Gardez-le hors de la vue et de la portée des enfants.

MODE D'EMPLOI



La dose est strictement personnelle et peut être modifiée au cours du traitement par votre médecin spécialiste.

La dose habituelle est de 960 mg deux fois par jour soit **4 comprimés le matin et 4 comprimés le soir**. Le bon suivi du mode d'emploi est nécessaire à l'efficacité de votre traitement.



Les comprimés d'Erivedge® sont à prendre avec un grand verre d'eau en 2 prises par jour **matin et soir toutes les 12 heures environ**, pendant ou en dehors d'un repas.



Les comprimés ne doivent ni être écrasés, ni coupés ou croqués.



Le **pamplemousse** (jus, pulpe) doit être évité pendant votre traitement par ERIVEDGE®.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes.

Par exemple, il faut éviter la prise du **millepertuis** (*Hypericum perforatum*) sous toutes ses formes (gélule, résine, tisane, gouttes...)



N'hésitez pas à préciser à votre médecin, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) que vous prenez ou que vous souhaitez prendre.



Evitez certains médicaments comme la Warfarine.
En cas de doute, demandez conseil à votre pharmacien.

EFFETS INDESIRABLES

PREVENTION

CONDUITE A TENIR

Coup de soleil

Limitez l'exposition au soleil, portez des vêtements couvrants, appliquez un écran

Utilisez une crème émolliente associée éventuellement à un antalgique

	solaire total et un baume pour les lèvres.	(paracétamol). Consultez votre médecin traitant.
Sécheresse, Eruption, Épaississement Démangeaison, Lésion cutanée	Préférez un savon doux sans alcool ni parfum et une crème hydratante. Surveillez l'apparition de lésions de la peau, verrues ou autre tumeur cutanée.	Informez votre médecin traitant, des traitements médicaux peuvent vous soulager. Assurez-vous que vous avez un rendez-vous avec votre dermatologue au plus tard dans les 4 semaines.
Œdème des membres	Évitez les vêtements serrés et surveillez régulièrement votre poids.	En cas de gonflement des jambes, élevez les pieds en position assise et portez des bas de contention.
Fatigue	Il est normal d'être fatigué au cours du traitement. Veillez à avoir une bonne hygiène de vie, respectez des temps de repos dans la journée mais essayez de conserver une activité même modérée.	Il n'y a pas de traitement médicamenteux contre la fatigue. Ne conduisez pas quand vous êtes fatigué.
Fièvre	Désinfectez soigneusement toute plaie.	En cas de fièvre brutale ou supérieure à 38,5°C, prévenez votre médecin traitant.
Douleur articulaire, musculaire, Mal de tête	Assurez-vous d'avoir une literie adaptée, buvez régulièrement, privilégiez les exercices légers et évitez les gestes répétitifs.	La chaleur (serviette chaude) peut vous apporter un soulagement local temporaire. Utilisez un antalgique (paracétamol) et consultez votre médecin traitant.
Perte d'appétit, Nausée, Vomissements, Altération du goût	Mangez lentement et faites plusieurs petits repas légers. Évitez les aliments frits et épicés mais maintenez des aliments à fort pouvoir calorique : beurre, huile, crème fraîche, fromage, miel.... Buvez plutôt entre les repas. Donnez de la saveur aux aliments en rajoutant sucre, citron et aromates. Surveillez régulièrement votre poids.	Consultez votre médecin traitant pour une ordonnance d'antiémétique. Demandez les conseils d'une diététicienne. En cas de perte de poids ou de vomissements, parlez-en avec votre médecin.
Diarrhée	Si c'est un effet qui arrive souvent : évitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.	Consultez votre médecin traitant pour une ordonnance d'antidiarrhéique et suivez la prescription. Buvez si possible 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons...) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes cuites et les bananes. Prévenez votre médecin dès les premiers signes persistants (plus de 3 diarrhées par jour).

Une **perte de cheveux** ou des **fourmillements des mains et des pieds** peuvent survenir, n'hésitez pas à en parler avec votre médecin.



Si vous ressentez des **effets non mentionnés**, n'hésitez pas à en parler à votre médecin prescripteur ou à votre médecin traitant.

Ne soyez pas inquiet à la lecture de ces effets, il est possible que vous n'en éprouviez aucun

QUELQUES CONSEILS



Contactez rapidement le médecin **en cas de** :

- Eruption cutanée sévère ou atteinte des muqueuses
- Fièvre brutale supérieure à 38°C



N'arrêtez jamais le traitement ou ne modifiez jamais le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.

	ANNEXE Z' : CLASSIFICATION PRONOSTIQUE DES CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES CUTANÉS	Version 13 validée le 16 septembre 2016
---	---	--

6 critères cliniques et 5 critères histologiques permettent de classer les Carcinomes Epidermoïdes Cutanés (CEC) en 2 groupes :

	Groupe 1 : à faible risque	Groupe 2 : à risque significatif	
		Modéré	Elevé
Primitif vs Récidive	Primitif		Récidive
Degré d'Infiltration Clinique	Absence		Adhérence au Plan Profond
Symptômes Neurologiques d'Envahissement	Non		Oui
Statut Immunitaire	Immunocompétent		Immunodéprimé
Taille (diamètre) en fonction de la localisation	< 10mm en zone R+* < 20mm en zone R-	≥ 10 mm en Zone R+ ≥ 20 mm en Zone R-	
Envahissement Périnerveux	Non		Oui
Degré de Différenciation Cellulaire	Bon	Moyen à Indifférencié	
Formes Histologiques	CEC Commun, verruqueux, fusiforme (hors zone irradiée), mixte ou métatypique	CEC Desmoplastique > Mucoépidermoïde > Acantholytique	
Profondeur (niveau de Clark) et Epaisseur Tumorale	Niveau ≤ III Epaisseur ≤ 4 mm	Niveau ≥ IV Epaisseur > 4 mm	

*Zone à risque (R+) : zones péri-orificielles (nez, lèvre, oreille externe, paupière) et le cuir chevelu ; zones non insolées (périnée, plante des pieds, ongle) ; radiodermite, cicatrice de brûlure, inflammation ou ulcère chronique.

Un seul critère de la colonne -à risque significatif- est suffisant pour faire classer le CEC dans le groupe 2 mais il faut souligner que ce groupe est très hétérogène en termes de pronostic, car :

- d'une part le risque induit par chacun de ces critères est variable : 5 d'entre eux (immunodépression, récurrence, adhérence au plan profond témoignant d'un niveau d'invasion élevé, symptômes cliniques et/ou histologique d'envahissement périnerveux) ont un caractère intrinsèquement péjoratif, mais pour chacun des 6 autres, le risque induit demande à être évalué en fonction de la situation de chaque cas ;
- d'autre part, l'association de plusieurs critères indépendants augmente vraisemblablement le risque.

Les CEC de groupe 2 ont donc été subdivisés par le GROUM en 2 sous-groupes :

- groupe 2+ à risque significatif élevé si un ou plusieurs des critères suivants est présent : récurrence, adhérence au plan profond, immunodépression, symptômes neurologiques d'envahissement et/ou envahissement périnerveux ;
- groupe 2- à risque significatif modéré dans les autres cas.



ANNEXE A" : CHIRURGIE ET HISTOLOGIE DES CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES CUTANÉS

Version 13 validée le
16 septembre 2016

La chirurgie des Carcinomes Epidermoïdes Cutanés (CEC) doit être carcinologique, fonctionnelle et esthétique.

Le contrôle histologique classique peut être extemporané ou retardé, sur coupes fixées ; il a une bonne valeur s'il est orienté par le chirurgien, mais ne permet l'examen que d'un faible pourcentage des marges et doit être suivi d'une étude sur pièce fixée et inclusion en paraffine du fragment examiné extemporanément et du reste de la pièce opératoire, qui permet un contrôle plus précis que l'examen des coupes congelées.

Les chirurgies micrographiques associent une exérèse de la tumeur à un contrôle histologique de 100 % des berges péri-tumorales, soit extemporanément (Chirurgie de Mohs), rendant la reconstruction possible dans le même temps opératoire, soit de façon différée (Chirurgie de *slow Mohs*) [cf. Annexe T' : Traitements chirurgicaux des Carcinomes Basocellulaires].

Les marges latérales doivent être :

- de 4 à 6 mm pour les CEC du groupe 1, avec examen histologique et échantillonnage macroscopique le plus informatif possible ;
- ≥ 6 mm, voire 10 mm ou plus, pour les CEC du groupe 2, en particulier lorsqu'il existe plusieurs facteurs de risque d'extension infraclinique.

La marge profonde doit intéresser l'hypoderme en respectant l'aponévrose, le périoste ou le périchondre, à condition que ces structures ne soient ni au contact, ni envahies par la tumeur.

Le compte rendu d'anatomie pathologique doit mentionner tous les éléments permettant de déterminer le pronostic de la tumeur, en particulier :

- la méthode d'échantillonnage macroscopique des prélèvements ;
- le statut des marges latérales et profondes sur les plans de coupe examinés et eux seuls ;
- la taille de la tumeur ;
- le type histologique ;
- le degré de différenciation ;
- l'épaisseur tumorale sur coupe histologique ;
- la profondeur d'invasion selon le niveau de Clark ;
- l'existence d'images d'invasion périnerveuse et/ou d'embolies lymphatiques microscopiques.



ANNEXE B" : SURVEILLANCE DES CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES CUTANÉS

Version 13 validée le
16 septembre 2016

Pour les carcinomes *in situ* (CIS) et les carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) à faible risque (groupe 1), le bilan initial doit comporter :

- examen clinique dermatologique, évaluation du phototype et de l'héliodermie ;
- palpation des aires ganglionnaires de drainage ;
- aucun examen paraclinique n'est justifié.

Pour les CEC du groupe 2, le bilan doit comporter en outre :

- recherche clinique de signes d'appel de métastases ;
- échographie locorégionale de la zone de drainage ;
- analyse du ganglion sentinelle (optionnelle).

Les CEC atteignant majoritairement les sujets âgés, il est important de faire une évaluation globale du patient qui doit prendre en compte :

- les comorbidités ;
- l'autonomie physique et psychique ;
- l'existence de troubles cognitifs ;
- l'état nutritionnel et le statut biologique.

Elle permet d'individualiser 3 groupes de patients :

- des patients au vieillissement harmonieux, autonomes, dont les réserves fonctionnelles sont intactes, susceptibles de bénéficier d'une prise en charge proche de celle de l'adulte jeune (groupe I) ;
- des patients fragiles, aux réserves fonctionnelles très diminuées, ayant une espérance de vie plus faible que celle de leur classe d'âge et un fort risque de mauvaise tolérance médicamenteuse, dont le traitement doit se limiter à des objectifs de confort et de qualité de vie (groupe III) ;
- un groupe intermédiaire de patients vulnérables (groupe II).

La surveillance post-thérapeutique des CIS et CEC du groupe 1 :

- éducation à l'auto-examen, à l'autodétection d'une récurrence et à la photoprotection ;
- examen clinique une fois par an pendant 5 ans.

La surveillance post-thérapeutique des CEC du groupe 2 :

- éducation identique ;
- examen clinique tous les 3 (groupe 2+) à 6 (groupe 2-) mois pendant 5 ans puis une fois par an ;
- échographie locorégionale de la zone de drainage semestrielle pendant 5 ans (groupe 2+).



ANNEXE C'' : CLASSIFICATION DES TUMEURS ANNEXIELLES CUTANÉES MALIGNES

Version 13 validée le
16 septembre 2016

Les tumeurs annexielles cutanées malignes sont des tumeurs rares devant faire l'objet d'un enregistrement dans la base nationale CARADERM (contact : alain.dupuy@chu-rennes.fr ou laurent.misery@chu-brest.fr).

L'origine embryologique des tumeurs annexielles rend compte de leur complexité : lésions du germe follicule-sébacé et apocrines (groupe 1) et germe eccrine (groupe 2) avec 4 groupes lésionnels très hétérogènes :

- malformations, naevomatose et hamartomes ;
- kystes ;
- tumeurs bénignes révélatrices de maladies génétiques prédisposant aux cancers viscéraux (syndromes de Birt-Hogg-Dubé, de Muir-Torre, de Gardner, maladie de Cowden) ;
- carcinomes annexiels.

Les carcinomes annexiels sont des tumeurs malignes développées aux dépens des annexes cutanées et représentent moins de 1% des cancers cutanés. Leur diagnostic souvent difficile nécessite une bonne corrélation clinique et histologique : le diagnostic anatomopathologique doit prendre en compte l'âge du patient, le contexte carcinologique éventuel, le siège lésionnel et l'évolutivité de la tumeur. Toutes ces informations doivent être communiquées à l'anatomopathologiste.

Le diagnostic sur biopsie est délicat pour ces carcinomes morphologiquement proches les uns des autres, mais hétérogènes au sein d'une même lésion. Les critères histologiques de malignité peuvent manquer dans des prélèvements superficiels. Le diagnostic reste difficile sur pièce d'exérèse où les critères classiques de malignité peuvent être pris en défaut (risques de faux positif et faux négatif).

Le pathologiste identifie les critères morphologiques permettant de rattacher la lésion à son origine pileuse (folliculaire), sébacée, apocrine ou eccrine, et à la portion d'origine de l'annexe atteinte. La malignité est affirmée sur des critères :

- cytologiques : faible différenciation cellulaire, importance des atypies et index mitotique ;
- histologiques : très grande taille lésionnelle, mauvaise limitation ou satellitisme, extension en profondeur, ulcération, nécrose tumorale, migration périnerveuse ou embole vasculaire.

L'immunohistochimie, de peu d'intérêt pour différencier les tumeurs annexielles entre elles ou affirmer la malignité, peut apporter une aide, en particulier dans le diagnostic différentiel entre :

- carcinome apocrine et métastase d'un cancer du sein ;
- hidradénocarcinome et métastase d'un cancer du sein ou du colon.

La classification des carcinomes annexiels distingue 4 grandes variétés :

- carcinome pileux ou à différenciation folliculaire : carcinome trichilemmal, carcinome trichoblastique et pilomatricome malin ;
- carcinome sébacé : formes oculaire et extra-oculaire ;
- carcinome apocrine ;
- carcinome eccrine : porocarcinome trabéculaire, carcinome eccrine syringomateux, carcinome eccrine mucipare, hidradénocarcinome, carcinome microkystique, carcinome adénoïde kystique, adénocarcinome digital papillaire agressif.

La notion de carcinome annexiel recouvre des pronostics très variés en termes de récurrences locale, ganglionnaire ou métastatique viscérale. Les facteurs histopronostiques varient avec le type lésionnel :

- type histologique : carcinome annexiel microkystique (évolution locale) ou carcinome trichoblastique (potentiel métastatique) ;
- pour le porocarcinome : mode d'infiltration *pushing* (bon pronostic) ou infiltrant (mauvais pronostic), épaisseur (> 7mm), index mitotique (> 14 mitoses/10champs x 40) et présence ou non d'embolies ;
- ils sont moins nets pour la plupart des autres carcinomes annexiels et les critères classiques sont alors retenus.

Les éléments du compte rendu anatomopathologique à prendre en compte sont :

- le type histologique lésionnel et le niveau de différenciation ;
- la taille et l'épaisseur (indice de Breslow) ;
- le mode d'infiltration (*pushing*, infiltrant ou mauvaise limitation) ;
- la présence d'une ulcération, d'embolies vasculaires ou d'engainements péri-nerveux.

Selon les données cliniques, les caractères morphologiques et éventuellement immunohistochimiques, les diagnostics différentiels à discuter sont :

- une tumeur annexielle bénigne ou de pronostic incertain ;
- un autre carcinome annexiel en cas de tumeur peu différenciée ;
- un carcinome basocellulaire ;
- un carcinome épidermoïde ou une maladie de Bowen ;
- un mélanome ;
- une métastase.