



PUBLICATION DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9139

Utilisation du Mélanotan II™ : Impacts sur la santé publique et perspectives pour la recherche

In this scientific policy advisory report the Superior Health Council of Belgium provides an expert opinion on the safety of the use of Melanotan II™ and the research prospects.

4 février 2015

1. INTRODUCTION ET QUESTION

Les médicaments contrefaits et illégaux, ainsi que les substances appelées « *research chemicals* » représentent un danger potentiel pour la santé car ils n'offrent aucune garantie en terme de qualité, de sécurité et d'efficacité. Les *research chemicals* sont des substances actives issues de structures moléculaires de drogues illégales existantes qui au départ sont principalement proposés à la vente sur Internet, puis sont de plus en plus fréquemment vendus par des « *dealers* » dans les lieux fréquentés par les usagers de drogues – au sens large du terme. Ces produits initialement destinés à la recherche, leurs mécanismes d'action ainsi que leurs effets à moyen et long terme sont peu ou pas documentés. Quant à leurs effets à court terme, ils varient grandement selon les produits, les consommateurs et les conditions d'expérimentation ou d'utilisation.

Ainsi, le MELANOTAN II™ fait partie de la catégorie des *research chemicals*. Illégal à la vente et à l'utilisation, selon les informations officielles récoltées sur le terrain, il est de plus en plus utilisé dans les salles de sport, dans les centres de bronzage et en général. C'est la raison pour laquelle un projet a été lancé, concernant la nécessité de proposer des recommandations afin de mieux informer le grand public des dangers de l'utilisation de tels produits et d'intensifier les contrôles de ces médicaments détournés de leur usage lié à la recherche.

2. RECOMMANDATIONS

Au vu des données de ce rapport, le CSS recommande :

- de sensibiliser d'avantage le grand public sur l'utilisation de médicaments illégaux et en particulier le Melanotan II™ à cause :
 - de ses effets dermatologiques potentiellement néfastes voire dangereux ou mortels ; utilisé seul ou en association avec des expositions solaires répétées et/ou l'utilisation de bancs solaires répétés ;
 - des risques liés à un produit non validé ni en terme de qualité, ni en terme de contenu ;
 - du peu d'intérêt scientifique de son utilisation pour réduire l'appétit et augmenter la libido ;

- de suggérer la mise en place d'une banque de données pour l'enregistrement obligatoire par le corps médical des effets secondaires liés à l'utilisation du Melanotan II™ afin de mieux quantifier la problématique ;
- d'organiser une formation spécifique pour les esthéticiennes et les gestionnaires de salons de bancs solaires comprenant une formation minimale à l'écoute, à l'empathie mais également à la nécessité de connaître leurs limites afin d'orienter les utilisateurs problématiques voire ceux souffrant de « tanorexie » vers des spécialistes du corps médical si nécessaire. Le CSS recommande aussi d'organiser des contrôles quant à la mise en pratique de cette formation ;
- de ratifier le plus rapidement possible la convention Médicrime et d'augmenter le nombre d'inspecteurs dans le cadre des contrôles de la criminalité (signée le 24 juillet 2012) ;
- d'appliquer les recommandations des avis généraux du CSS sur les effets néfastes des UV restés jusqu'à présent avec peu d'écho au niveau des autorités de santé en Belgique (CSS 5783, 2000 ; HGR 9216, en rédaction).

Mots clés et MeSH descriptors terms¹

Keywords	Mesh terms*	Sleutelwoorden	Mots clés	Stichworte
Melanotan™	"melanotan-II"	Melanotan™	Melanotan™	Melanotan™
	"Legislation, Drug"			
	"Drug Trafficking"			
Loss of appetite	Loss of "Appetite"	Verlies van eetlust	Perte d'appétit	Appetitloosigkeit
Libido	"Libido"	Libido	Libido	Libido
Melanoma	"Melanoma"	Melanoom	Melanome	Melanom
Dysplastic nevi	"Dysplastic Nevus Syndrome"	Dysplastische naevi	Naevus dypslasique	Dysplastischen Nävi

* MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed.

¹ Le Conseil tient à préciser que les termes Mesh et mots-clés sont utilisés à des fins de référencement et de définition rapide du scope de l'avis. Pour de plus amples informations sur la méthodologie, consultez le chapitre "Méthodologie".

3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations utilisées

α -MSH	<i>Alpha-Melanocyte Stimulating Hormone</i>
ACTH	<i>Adrenocorticotropin Hormone</i>
AFMPS	Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMP _c	Adénosine monophosphate cyclique
CSS	Conseil Supérieur de la Santé
EPP	Protoporphyrine érythropoïétique
EudraVigilance	<i>European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IEO	<i>European Institute of Oncology</i>
IL-10	Interleukine 10
IPRI	<i>International Prevention Research Institute</i>
IV	Intraveineuse (voie d'administration)
LPH	<i>Lipotrophic hormone</i>
MITF	<i>Microphthalmia-associated transcription factor</i>
MCs	Mélanocortines
MC1(2,3,4,5)R	<i>Melanocortin 1(2,3,4,5) Receptor</i> – (en français : Récepteur de la mélanocortine de type 1(2,3,4,5))
MSH	<i>Melanocyte Stimulating Hormone</i>
[Nle ⁴ ,D-Phe ⁷]alpha-MSH	NDP-MSH super-agoniste de la mélanotropine
NF κ B	<i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i> (transcription factor)
OMCLNet	<i>network of official medicines control laboratories</i>
POMC	Proopiomélanocortine
SC	Sous-cutanée (voie d'administration)
TGF- β	<i>Transforming growth factor beta</i>
TNF	<i>Tumour necrosis factor</i>
UV	Ultraviolets
Wnt-3A	<i>Wingless-related integration site</i>

3.1 Méthodologie

Après analyse de la demande, le Collège et le président du groupe de travail ont identifié les expertises nécessaires. Les experts du groupe ont rempli une déclaration générale et ad hoc d'intérêts et la Commission de Déontologie a évalué le risque potentiel de conflits d'intérêts.

Afin de répondre à la question, un groupe de travail ad hoc a donc été constitué au sein duquel des expertises en dermatologie, endocrinologie, pharmacie, radio-pharmacie, toxicologie et sexologie étaient représentées. Il avait pour mission d'élaborer un avis dans lequel la problématique est clairement circonscrite et qui, sur base des réglementations étrangères et dans d'autres disciplines, propose des recommandations.

L'avis est basé sur une revue de la littérature scientifique, publiée à la fois dans des journaux scientifiques et des rapports d'organisations nationales et internationales compétentes en la matière, ainsi que sur l'opinion des experts.

Après approbation de l'avis par le groupe de travail et par le groupe de travail permanent en charge du domaine « cosmétologie et appareils cosmétiques y compris la chirurgie esthétique », le Collège a validé l'avis en dernier ressort.

3.2 Elaboration

3.2.1 *Enoncé de la problématique*

La « *Barbie Drug* » est le surnom donné à une substance à action hormonale qui rend la peau bronzée en 30 jours. Derrière l'appellation de *Barbie drug* se cache en fait le Melanotan II™. Ce peptide synthétique, développé aux Etats-Unis dans les années 80, est la version synthétique d'une hormone naturelle, l' α -MSH (*alpha Melanocyte Stimulating Hormone*).

Les substances connues sous le nom de « mélanotan » sont donc des produits synthétiques qui ressemblent mais aussi qui diffèrent, par leur structure, des hormones naturelles appelées mélanocortines (MCs) (p.ex. MSH). Du fait de ces différences structurales, ces dérivés synthétiques agissent plus longtemps que les hormones naturelles et ne miment que certaines actions de ces hormones.

L'effet le plus connu des mélanotans, est l'effet sur la couleur de la peau déterminée par la production de mélanine, le pigment responsable du bronzage. Mais les hormones naturelles, les mélanocortines, ont d'autres effets, non encore tous élucidés, comme la régulation du métabolisme, l'effet sur le système immunitaire et le système cardiovasculaire (Hadley & Dorr, 2006 ; Bertolini, 2009). Il n'est pas exclu que certains des produits synthétiques vendus illégalement puissent également mimer certaines de ces fonctions mais avec pour conséquences des effets potentiellement néfastes pour l'organisme compte tenu des hautes concentrations qui y sont retrouvées. En effet, la concentration plasmatique physiologique moyenne de l'hormone naturelle α -MSH est de 25 ng/l, tandis que la dose préconisée de l'hormone synthétique contenue dans le Melanotan II™ est estimée entre 5 à 25 mg, laquelle, après injection, donnerait une concentration sanguine entre 100.000 et 500.000 de fois plus élevée que l'hormone naturelle.

Au sein du groupe des mélanotans, un certain nombre de produits sont actuellement étudiés sous la forme d'études (pré)cliniques.

Les molécules comme l'afamélanotide et la bromélanotide sont dans ce cadre des molécules intéressantes pour traiter diverses maladies et sont donc encore à l'étude.

Le Melanotan II™ (connu aussi sous le nom de MT-2), est un autre analogue, non reconnu par le milieu médical, non autorisé par les autorités de santé et acquis frauduleusement dans le circuit illégal. De plus en plus de personnes utilisent le Melanotan II™ pour son « pouvoir » à accélérer le bronzage, mais aussi à réduire l'appétit et à stimuler la libido. Un « cocktail miracle » qui peut présenter certains dangers.

3.2.2 *Essais cliniques*

Le Melanotan™ (ou Melanotan I ou afamélanotide ou encore Scenesse® de son nom commercial), analogue administré sous forme d'implant sous cutané résorbable est encore en essais cliniques. L'Agence Européenne des Médicaments, en 2014, évalue encore la toxicité et l'efficacité de Scenesse® dans le traitement d'une maladie appelée la protoporphyrie érythropoïétique (EPP). L'examen rigoureux par les instances réglementaires permettra de définir le rapport bénéfices/risque pour le traitement de cette maladie. Le statut orphelin a également été attribué pour le traitement de l'urticaire solaire, une maladie de photosensibilité rare et difficile à traiter. Cette maladie se caractérise par un œdème érythémateux cutanéomuqueux survenant dans les premières minutes suivant une exposition au soleil ou aux irradiations ultraviolettes artificielles. Le Melanotan™ possède également un effet anti-inflammatoire par le biais de l'inhibition du facteur de transcription *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF κ B) lui-même à la base de la cascade inflammatoire. Il stimule, en outre, la sécrétion de

cytokines anti-inflammatoires, l'interleukine 10 (IL10) et le *transforming growth factor beta* (TGF β) en particulier. Ces effets ont été étudiés *in vitro* et chez divers modèles animaux (voir plus bas).

Une autre compagnie pharmaceutique poursuit le développement clinique du bromélanotide, également connu comme « PT-141 », pour le traitement du dysfonctionnement sexuel (NIH, 2014).

3.2.2.1 Effet sur le désir sexuel

Les MCs sont des hormones peptidiques multifonctionnelles qui régissent une diversité de fonctions physiologiques. Les MCs ont été impliquées dans la fonction sexuelle chez les animaux. Le Melanotan II™, peut améliorer la fonction sexuelle chez les hommes (activité érectile) et chez les femmes (augmentation des niveaux de désir sexuel et d'excitation génitale). Contrairement aux autres médicaments d'amélioration sexuelle, le Mélanotan II™ agit au niveau cérébral, provoquant ainsi une réponse sexuelle plutôt naturelle avec peu ou pas d'effets secondaires immédiats quand il est administré à des doses « thérapeutiques » (Hadley, 2005). Cependant, on ne connaît pas les effets secondaires à long terme et surtout après administrations répétées.

3.2.2.2 Effet trophique de la MSH sur les nerfs

La MSH a été administrée par voie intraveineuse (IV) ou sous-cutanée (SC) pour son effet trophique sur les nerfs périphériques. Plusieurs auteurs ont démontré son effet sur l'accélération de la réparation des nerfs périphériques chez le rat en jouant le rôle d'un facteur de croissance.

Néanmoins, l'application locale de MSH en enveloppant le nerf avec un manchon (à base de polypropylène imbibé d'hormone s'est avéré le plus efficace (Edwards, 1986 ; Dekker, 1988). Cet effet semble être plus prononcé sur le neurofilament de 200 kDa, l'un des 3 neurofilaments intermédiaires majeurs (Vadoud Seyedi, 1993). Des effets bénéfiques sur la re-croissance des axones de la moelle épinière du rat ont été aussi rapportés (Joosten, 1999).

Cet effet est aussi vrai sur la croissance des neurites des neurones chez le rat (Joosten, 1996). L'effet trophique semble lié à l'expression du récepteur MC4R {*Melanocortin 1(2,3,4,5) Receptor*} et à la séquence 4-10 de l'hormone (Van der Neut, 1988) via l'activation de la voie *Wingless-related integration site* (Wnt-3A) (Spaccapelo, 2013).

Cet effet est aussi vrai pour l'analogue [Nle⁴,D-Phe⁷]alpha-MSH (NDP-MSH ou Melanotan) (Benelli, 1988). En effet, des données très récentes rapportent des effets bénéfiques du NDP-MSH dans un modèle animal d'Alzheimer (Giuliani, 2014).

3.2.2.3 Effet anti-inflammatoire de la MSH

Du point de vue du mécanisme : La MSH est capable d'inhiber l'effet des cytokines, le *tumor necrosis factor* (TNF) en particulier, sur l'expression des molécules d'adhésion (Hedley, 1998 ; Morandini, 1998) par l'inhibition du facteur de transcription NF κ B, lui-même à la base de l'activation de la cascade inflammatoire (Haycock, 1999 ; 2000 ; Catania 1999). Cet effet est vrai dans les mélanocytes mais aussi dans les kératinocytes (Moustafa, 2002).

L'effet bénéfique/protecteur de la MSH dans le cerveau serait dû à son effet anti-inflammatoire médié par le récepteur MC4R (Lasaga, 2008) et à la séquence peptidique 11-13 de l'hormone (Schaible, 2013). Un effet stimulateur de la NDP-MSH (ou Melanotan) des cytokines anti-inflammatoires IL-10 et TGF- β a été également rapporté (Camiglia, 2013).

3.2.2.4 Effet sur le métabolisme lipidique

Il a été rapporté un effet central de la surexpression de la MSH résultant d'une réduction de la masse lipidique chez la souris (Eerola, 2014) ainsi qu'une régulation du poids corporel chez le rat obèse (Cyr, 2014). Des traitements chroniques avec des agonistes spécifiques du MC4R (BIM-22493) ont occasionnés une perte de poids et une réduction de la résistance à l'insuline chez le singe Rhesus (Kievit, 2013).

L'effet de la MSH sur la lipolyse serait aussi lié à l'expression du récepteurs MC5R (*Melanocortin 1(2,3,4,5) Receptor*) par l'adipocyte lui-même (Rodrigues, 2013).

Des observations analogues ont été faites chez l'homme et semble liées à la séquence 4-10 de l'hormone (Wellhöner, 2012). Des agonistes plus spécifiques du récepteur MC4R ont été mis au point et l'un d'entre eux, MC4-NN2-0453, est en investigation en phase I chez les sujets obèses (Royalty, 2014). Par ailleurs, des mutations du récepteur MC4R sont connues pour être associées à l'obésité modérée (Vaisse, 1998 ; Farooqi, 2003) et sévère (Granell, 2012). Les effets secondaires rapportés concernent principalement le système cardiovasculaire : tension artérielle et rythme cardiaque en particulier (Greenfield, 2009 ; Humphreys, 2011).

3.2.3 **Qu'est le Melanotan™ ?**

3.2.3.1 Synonymes

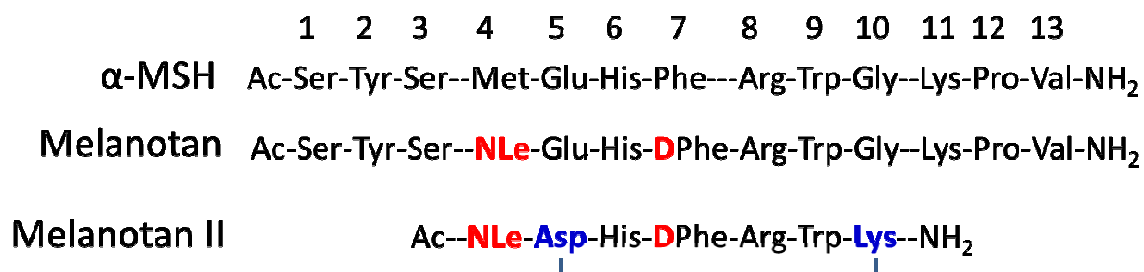
MSH, alpha-MSH, Melanotropine, Mélanocortine, hormone de pigmentation.

3.2.3.2 Origine

L'hormone de pigmentation appelée la MC ou MSH, provient d'un clivage enzymatique spécifique impliquant des proconvertases de la Proopiomélanocortine (POMC) au même titre que l'ACTH (Adrenocorticotropique Hormone), la LPH (lipotrophic hormone) et les endorphines.

Chez l'homme, la MSH est produite en faibles quantités dans le lobe antérieur de l'hypophyse mais le siège principal de sa production se situe au niveau de la peau.

3.2.3.3 Structures comparées des analogues agonistes et superagonistes de la mélanotropine



3.2.3.4 Stabilité comparée de l'hormone naturelle et des analogues

La structure du Melanotan II™ a été restreinte à la séquence peptidique que reconnaît le récepteur MC1R (Melanocortin 1 Receptor). La substitution et le choix des acides aminés ainsi que la cyclisation de la molécule la rend hautement stable (résistance aux enzymes protéolytiques). Cette modification lui confère aussi un caractère hydrophobe très prononcé, elle traverse, ainsi, plus facilement la barrière hémato-méningée et a donc une action centrale.

Le Melanotan II™ est plus stable que Melanotan I, lui-même plus stable que l'hormone α -MSH.

3.2.3.5 Récepteurs impliqués et mécanisme d'action

Le nombre de récepteurs de la Mélanocortine du type 1 (MC1R) est assez bas à la surface du mélanocyte (200 en moyenne) mais possède un renouvellement (« Turn-over ») rapide d'environ 10 min. Il a été démontré qu'une boucle auto/paracrine est à la base de l'activation de ce récepteur. Son ligand, la MSH, étant produite par les kératinocytes avoisinants et par les mélanocytes eux-mêmes (Siegrist *et al.*, 1989 ; Loir *et al.*, 1997 ; Lu *et al.*, 1998).

Aux concentrations plasmatiques physiologiques (en moyenne 25 ng/L), l'effet anti-inflammatoire de l' α -MSH est prépondérant par rapport à son pouvoir pigmentant (Morandini *et al.*, 1998). Ceci est dû à la demi-vie biologique très courte de l'hormone (quelques dizaines de minutes) ainsi qu'au nombre très réduit de récepteurs MC1R exprimés par le mélanocyte.

Les concentrations pharmacologiques telles que celles utilisées pour administrer le Melanotan II™ (5-25 mg par voie SC), additionnées à sa très grande stabilité, sont de nature à stimuler les récepteurs MC1R d'une manière prolongée résultant en un double effet principal à la fois pigmentogène et anti-inflammatoire au niveau de la peau.

De plus, à ces concentrations pharmacologiques et grâce à sa stabilité élevée, la molécule Melanotan II™ est capable d'avoir des réactions croisées avec les autres récepteurs de la même famille : MC2R, MC3R et MC4R exprimés au niveau du cerveau. La double stimulation des récepteurs MC1R et MC2R renforce l'effet pigmentogène analogue à celui occasionné par la maladie d'Addison. La stimulation des récepteurs MC3R et MC4R explique les effets centraux.

En effet, les MCRs appartiennent à une famille de récepteurs dite couplés aux protéines G dont la stimulation active la voie de signalisation de l'AMPc (Adénosine monophosphate cyclique) laquelle mobilise, entre-autre, le facteur de transcription MITF (*Microphthalmia-associated transcription factor*). Parmi les cibles de ce dernier on retrouve un bon nombre de gènes codants des protéines mélanosomales, la tyrosinase notamment, enzyme-clé de la mélanogenèse (Yasumoto *et al.*, 1994 ; Busca *et al.*, 2000 ; Goding, 2014).

3.2.3.6 Effet sur la prolifération des mélanocytes

L'effet mitogène de la MSH a été mis en évidence *in vitro* sur des mélanocytes en culture (De Luca *et al.*, 1993 ; Abdel-Malek *et al.*, 1995).

3.2.3.7 Première administration de MSH (hormone naturelle) à l'homme

Première preuve de son pouvoir pigmentogène *in vivo* par Lerner & McGuire (1964).

3.2.4 Implications de l'utilisation du produit pour la santé publique

3.2.4.1 L'Ampleur du problème

Interdite dans l'Union Européenne mais cependant prisée par de nombreux accros du bronzage, la Barbie drug se retrouve au cœur d'un vaste trafic. Notamment en Belgique puisque, pour l'exemple, 500 flacons de ce produit ont été découverts en 2013 chez un dealer en Flandre occidentale.

Il est pressant de mettre en garde la population contre les dangers de cette substance à action hormonale, ceci pour de nombreuses raisons. Que ce soit au niveau belge ou européen, les autorités de santé ainsi que les professionnels de santé disposent de données préoccupantes concernant des effets secondaires relatés dans la littérature scientifique (voir plus loin) et de

résultats d'analyses de produits illégaux provenant des différents laboratoires européens (EudraVigilance - *European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance*).

Puisque cette substance est commercialisée frauduleusement, ses effets secondaires ne sont pas surveillés et les utilisateurs sont réticents à les dénoncer du fait de son statut illégal. Dès lors, nous ne connaissons ni la fréquence exacte, ni la gravité exacte de ces effets.

Le CSS suggère la mise en place d'une banque de donnée par un enregistrement obligatoire du le corps médical des effets secondaires liés à l'utilisation du Melanotan II™ afin de mieux quantifier la problématique.

Les dermatologues et les généralistes doivent donc être particulièrement vigilants quand des patients se présentent avec un bronzage très prononcé et uniforme y compris des zones normalement non exposées au soleil et avec l'apparition brutale et/ou des changements des grains de beauté (*naevus*).

Le Melanotan II™ semble avoir des effets sur la perte d'appétit jusqu'à 1.200 calories ingérées par jour pouvant durer 15 jours et induit une perte de poids, si on en croit les différents témoignages sur les forums.

Le Melanotan II™ aurait également le pouvoir d'augmenter le désir sexuel des femmes et de renforcer la qualité érectile des hommes (voir plus loin)..

3.2.4.2 Barbie Drug : est-elle en vente libre ?

Les autorités judiciaires doivent faire le constat que les dossiers relatif au trafic de Melanotan II™ augmentent en nombre. Cela va de la commande d'un particulier pour usage personnel à la commande en gros (rapports annuels Cellule Multidisciplinaire Hormones).

La vente de la *Barbie drug* est illégale dans l'Union Européenne, en Australie et aux Etats-Unis. Ce médicament restera illégal tant qu'aucune firme pharmaceutique n'aura obtenu d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et ce après avoir démontré la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. En tout état de cause, si tel était un jour le cas, ce médicament serait probablement exclusivement délivré sur prescription médicale.

Mais la réalité actuelle est toute autre, en effet, il est facile de s'en procurer via Internet.

Les autorités sanitaires s'inquiètent de cet engouement et multiplient les mises en garde à l'attention des éventuels acheteurs. "Rien ne prouve que le produit soit sûr et efficace et qui justifie qu'il soit autorisé", rappelle la FDA (*Food and Drug Administration*). L'AFMPS de son côté alertait le grand public du danger de son administration en juillet 2012 via une communication sur son site web. Elle a saisi l'occasion de rappeler sa campagne pour prévenir des risques liés à la commande médicament sur des sites internet illégaux : <http://www.medicaments-par-internet.be/fr/>.

Au niveau européen, le Conseil de l'Europe a élaboré une convention internationale qui constitue, pour la première fois, un instrument juridique contraignant dans le domaine du droit pénal en criminalisant la contrefaçon mais aussi la fabrication et la distribution de produits médicaux, mis sur le marché sans autorisation ou en violation des normes de sécurité, menaçant la santé publique (Convention MÉDICRIME). Le texte est en cours de ratification en Belgique (signature belge le 24 juillet 2012)². Destinée à protéger la santé publique, la Convention introduit des sanctions pénales et des mesures de prévention et de protection des victimes; ouverte aux

² La convention a été ouverte à la signature le 28 octobre 2011. Elle entrera en vigueur le premier jour du mois suivant l'expiration d'une période de trois mois après la date à laquelle 5 signataires, dont au moins 3 Etats membres du Conseil de l'Europe, auront exprimé leur consentement à être liés par la Convention par sa ratification.

pays du monde entier, la Convention offre également un cadre de coopération internationale et des mesures destinées à améliorer la coordination au niveau national.

3.2.4.3 Les effets et dangers spécifiques liés à ce produit

Qualité des produits

Dans un premier temps, le danger de cette substance est immédiat parce qu'elle est acquise dans le circuit illégal, principalement sur Internet ou directement dans les salles de sports ou dans les salons de bronzage ou dans les salons de beauté / d'esthétique. D'une manière générale, quand un médicament est acquis hors du circuit pharmaceutique légal, cela implique qu'il ait été fabriqué et distribué hors des normes strictes, n'offrant ainsi aucune garantie quant à sa qualité, sa sécurité et son efficacité (Breindahl, 2014).

Dans un deuxième temps, outre l'origine, c'est la nature et le dosage non-contrôlé de ces substances qui posent des problèmes et également leurs impuretés voire la présence éventuelle d'autres substances chimiques ou de bactéries résultant de la production dans un environnement clandestin. Différents laboratoires européens (OMCLNet - *network of official medicines control laboratories*³) partagent les résultats d'analyses de Melanotan II™. Il en ressort qu'il s'agit parfois du Melanotan II™ à des doses variées, mais aussi la présence du Melanotan I ou l'absence totale de substance active. En Belgique, de l'insuline a été détectée dans des conditionnements de Melanotan, exposant à un coma voire à une issue fatale (rapports OMCLNet, accès limité). D'autres risques sont liés à la nécessité de l'injection sous-cutanée de ces produits, ce qui implique des dangers d'infections bactériennes et la transmission de maladies virales en cas d'utilisateurs multiples des seringues. En Irlande, une contamination bactérienne dans l'eau injectable a été détectée, exposant les utilisateurs à une septicémie ou une infection cutanée (abcès, érysipèle, cellulite, etc.).

En général, en cas d'utilisation de substances injectables, le CSS dans son avis 8719 (CSS 8719, 2012) prévoit :

- d'appliquer les mesures de préventions systématiques d'asepsie qui sont toujours d'application et partout dans les soins de santé ;
- de respecter une hygiène personnelle au niveau des mains ;
- de disposer d'un environnement propre en veillant à l'entretien du matériel et des instruments réutilisables ou à utiliser du matériel à usage unique quand c'est possible ainsi que de veiller à l'agencement en différentes zones des locaux (zone propre, de déchets, de stockage, etc.) ;
- d'éviter une contamination par le client en nettoyant et désinfectant les zones cutanées ou muqueuses qui sont traitées.

Effets secondaires généraux

Concernant les effets secondaires, les premières informations concrètes sont issues de recherches dans EudraVigilance, le réseau européen de collecte de données relatives au rapportage et à l'évaluation des effets secondaires durant le développement des médicaments et durant son suivi après la mise sur le marché dans l'Espace Economique Européen. Au total, pour les années 2012 et 2013, 7 rapports spontanés concernant le « melanotan » sont enregistrés dans ce système de pharmacovigilance européen, reprenant les effets secondaires suivants : douleurs et crampes musculaires, hyperthermie, syndrome grippal, myoclonie, palpitations, tremblement, troubles mentaux, reflux acide œsophagien, crampes abdominales, anxiété, paranoïa, transpiration, troubles émotionnels et irritabilité.

³ sous la supervision de l'EDQM (*European Directorate for the Quality of Medicines & Health*), instance du Conseil de l'Europe. Lient : <https://www.edqm.eu/en/General-european-OMCL-network-46.html>

La littérature scientifique rapporte l'apparition rapide de nausées et de vomissements (Hadley & Dorr, 2006). Il est également fait mention d'un cas de rhabdomyolyse (destruction de fibres musculaires) (Nelson & Bryant, 2012).

Au niveau dermatologique

Concernant le Melanotan II™ il est fait mention dans la littérature scientifique anglo-saxonne, (recherches dans la banque de données Pub Med, en date du 20 janvier 2015) :

- des modifications des *naevus* chez une jeune fille de 16 ans présentant un syndrome familial de *naevus* dysplasiques ayant injecté du Mélanotan II™ pendant 8 semaines en association avec l'utilisation de bancs solaires (Sivyer, 2012).
- une éruption de nouveaux *naevus* et une surpigmentation de *naevus* préexistant 24 h après seule injection de Mélanotan IITM chez un patient de 24 ans faisant du banc solaire (Schulze, 2014) ainsi qu'une éruption de nouveaux *naevus* fortement pigmentés et atypiques chez un homme de 40 ans avec des antécédents de mélanome et *naevus* dysplasiques après injections de 2 doses de Mélanotan IITM par semaine pendant 3 semaines (Cardones, 2009).
- plusieurs cas d'éruptions de *naevus* dysplasiques en association avec l'utilisation de bancs solaires (Cousen, 2009 ; Ferrándiz-Pulido, 2011 ; Reid, 2013).
- l'apparition d'un mélanome *in situ* après 2 injections de Mélanotan II™ chez une jeune fille de 25 ans en association avec l'utilisation de bancs solaires (Ong, 2012) et l'apparition d'un mélanome et modification des *naevus* existants chez une femme de 42 ans après 3 mois d'injections de Melanotan II™ en association avec l'utilisation de bancs solaires (Paurobally *et al.*, 2011).
- L'apparition d'un mélanome après 4 semaines d'injection de Mélanotan II™ chez une jeune fille de 20 ans en association avec l'utilisation de bancs solaires (Hjuler, 2014).

D'autres modifications intervenant au niveau des ongles sous forme de mélanonychie peuvent également être observées (Sivyer, 2012 ; Paurobally, 2013).

Compte tenu du statut illégal de la molécule, il n'existe pas de banque de données officielle relatant les effets secondaires en cas d'utilisation, néanmoins, les professionnels de santé observent à travers les quelques cas décrits sporadiquement dans la littérature scientifique, que les consommateurs de Melanotan II™ sont systématiquement des amateurs intensifs, tant de bancs solaires que des expositions solaires ce qui majore le risque d'apparition de lésions prénéoplasiques voire néoplasiques. Ces amateurs sont donc de véritables « addicts » du bronzage par tous les moyens fussent-ils cumulés (Reed, 2015 ; Petit, 2014 ; Gillen, 2012 ; Nolan, 2009).

Avoir une peau tannée et bronzée semble être un idéal à atteindre toute l'année. Ce groupe à risque est caractérisé par une connaissance certaine du risque lié aux radiations UV et aux divers produits utilisés incitant même leur entourage à cette pratique.

De récentes études prouvent que ces utilisateurs présentent une véritable addiction proche de la pathologie. Chez ces jeunes adultes, le terme de *tanorexia* - *tan* pour *tanning* - (bronzage en anglais) est désormais utilisé (Schmidt-Borko, 2011).

C'est la raison pour laquelle, dans l'avis 8892 concernant les aspects psychologiques des traitements cosmétiques, le CSS (CSS 8892, 2014) s'est interrogé sur l'encadrement à prévoir pour éviter que des personnes fragilisées tentent d'améliorer leur apparence physique, sans jamais trouver de satisfaction. Les aspects psychologiques sont en effet omniprésents dans une demande de traitements relatifs au « paraître » et en particulier dans le cadre du bronzage pour les utilisateurs de bancs solaires ce qui explique l'addiction (Reed, 2015 ; Petit, 2014 ; Gillen, 2012 ; Nolan, 2009).

Aussi le CSS recommande d'organiser une formation spécifique pour les esthéticiennes et les gestionnaires de salons de bancs solaires comprenant une formation minimale à l'écoute, à

l'empathie mais également à la nécessité de connaître leurs limites afin d'orienter les utilisateurs problématiques vers des spécialistes du corps médical si nécessaire.

Au niveau de l'effet sur la perte d'appétit

En consultant différents forums, à défaut de données plus fiables étant donné l'aspect illégal de Melanotan, certains utilisateurs mettent en avant que cet effet ne dure pas plus de 15 jours. L'appétit redevient normal progressivement malgré la poursuite de l'utilisation du Melanotan II™.

Au niveau de l'effet sur la sexualité

Des recherches concernant le traitement des dysfonction érectiles chez l'homme ont été réalisées sur de nouveaux agents ciblant le système nerveux central, et plus particulièrement la moelle épinière, basés sur la phosphodiesterase (PT-141). L'administration de PT-141, (un agoniste non-sélectif de récepteur de melanocortine) a initié des érections sans stimulation sexuelle par vidéo chez des volontaires normaux. Le même test a été fait sur des sujets présentant des dysfonction érectiles et ayant réagi auparavant au Sildenafil. Il a été constaté une augmentation significative de l'activité érectile en réponse à une stimulation sexuelle par vidéo. Des différences significatives de rigidité pénienne ont été remarquées entre le placebo et des doses intra-nasales supérieures à 7 mg. L'effet pro-érectile était dépendant de la dose et les effets secondaires étaient limités (diarrhée et nausée) et cela sans syncope ou hypotension. Une seconde partie de l'étude portait sur des hommes présentant des dysfonction érectiles, le composé a semblé être extrêmement puissant, provoquant une activité érectile continue s'estompant avec la cessation de la stimulation sexuelle par vidéo. La cessation des réponses érectiles avec l'arrêt de la stimulation sexuelle par vidéo confirme, en plus de l'action initiatrice observée, l'action facilitatrice et l'utilité sexuelle du PT-141. Le PT-141 semble être un candidat prometteur pour une évaluation plus poussée dans des essais à domicile comme traitement pour la dysfonction érectile chez l'homme. En conclusion, les bénéfices thérapeutiques reconnus de cette catégorie de médicament pro-érectile pointent fortement vers la pertinence clinique des melanocortines dans le comportement sexuel. Cependant, des questions conceptuelles importantes concernant le rôle du signalage mélanocortinergique dans la fonction érectile normale, et sa perturbation potentielle par des états malades associés à la dysfonction sexuelle, requièrent une validation et des études sur les animaux (Wessells *et al.*, 2005).

L'étude scientifique de Wessells *et al.* (2000) rapportant des effets sur le Melanotan II™ sur la sexualité des hommes indique une augmentation significative du désir sexuel pour 68 % des sujets, que les érections, si elle apparaissent durent en moyenne 41 minutes et qu'elles sont parfois douloureuses.

En ce qui concerne l'augmentation du désir sexuel chez la femme, ainsi que la qualité des orgasmes, de nombreuses études mettent en avant un résultat très positif. Cependant nous n'en sommes qu'au stade de la recherche. Cela a été testé sur moins de 1.000 femmes, et on ne connaît qu'imparfaitement les risques. De telles prescriptions pourraient avoir des conséquences sérieuses pour la santé des femmes, et des conséquences médico-légales graves pour le prescripteur compte tenu de son aspect illégal (Buvat, 2010).

D'autres alternatives, plutôt sexothérapeutiques, devraient être proposées aux femmes et aux hommes souhaitant améliorer leur vie sexuelle (Buvat, 2012).

3.2.5 Conclusions et recommandations

Au vu des données de ce rapport, le CSS recommande :

- de sensibiliser d'avantage le grand public sur l'utilisation de médicaments illégaux et en particulier le Melanotan II™ à cause
 - de ses effets dermatologiques potentiellement néfastes voire dangereux ou mortels ; utilisé seul ou en association avec des expositions solaires répétées et/ou l'utilisation de bancs solaires répétés ;
 - des risques liés à un produit non validé ni en terme de qualité, ni en terme de contenu ;
 - du peu d'intérêt scientifique de son utilisation pour réduire l'appétit et augmenter la libido ;
- de suggérer la mise en place d'une banque de donnée par un enregistrement obligatoire du corps médical des effets secondaires liés à l'utilisation du Melanotan II™ afin de mieux quantifier la problématique.
- d'organiser une formation spécifique pour les esthéticiennes et les gestionnaires de salons de bancs solaires comprenant une formation minimale à l'écoute, à l'empathie mais également à la nécessité de connaître leurs limites afin d'orienter les utilisateurs problématiques voire souffrant de « tanorexie » vers des spécialistes du corps médical si nécessaire. Le CSS recommande aussi d'organiser des contrôles quant à la mise en pratique de cette formation.
- de ratifier le plus rapidement possible la convention Médicrime et d'augmenter le nombre d'inspecteurs dans le cadre des contrôles de la criminalité (signée le 24 juillet 2012)

4. REFERENCES

- Abdel-Malek Z, Swope VB, Suzuki I, Akcali C, Harriger MD, Boyce ST, et al. Mitogenic and melanogenic stimulation of normal human melanocytes by melanotropic peptides. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92(5):1789-93.
- Benelli A, Zanolini P, Botticelli A, Bertolini A. [Nle⁴,D-Phe⁷]alpha-MSH improves functional recovery in rats subjected to diencephalic hemisection. *Eur J Pharmacol* 1988;150(3):211-9.
- Bertolini A, Tacchi R, Vergoni AV. Brain effects of melanocortins. *Pharmacol Res.* 2009;59(1):13-47.
- Breindahl T, Evans-Brown M, Hindersson P, McVeigh J, Bellis M, Stensballe A, et al. Identification and characterization by LC-UV-MS/MS of melanotan II skin-tanning products sold illegally on the Internet. *Drug Test Anal* 2014.
- Busca R, Ballotti R. Cyclic AMP a key messenger in the regulation of skin pigmentation. *Pigment Cell Res* 2000;13(2):60-9.
- Buvat J. Compte-rendus du congrès mondial de l'International Society for Sexual Medicine, Séoul, Corée du Sud, Septembre 2010. Présentations orales sur fonction et dysfonctions sexuelles féminines. *Bulletin électronique de la Société Francophone de Médecine Sexuelle* 2010, 18, Novembre, <http://www.sfms.fr/prod/system/main/main.asp?page=/prod/data/congres/echos/2010-issm2.asp>
- Buvat J. Compte rendus du congrès 2012 de l' ISSWSH - International Society for the Study of the Women Sexual Health. *Avancés pharmacologiques en Médecine Sexuelle féminine. Gynecol Obstet Fertil.* 2012;40:379-5.
- Buvat J. Compte rendus du congrès 2013 de l' ISSWSH - International Society for the Study of the Women Sexual Health. *Avancés pharmacologiques en Médecine Sexuelle féminine. Gynecol Obstet Fertil.* 2013;41:330-4.
- Catania A, Delgado R, Airaghi L, Cutuli M, Garofalo L, Carlin A, et al. alpha-MSH in systemic inflammation. Central and peripheral actions. *Ann N Y Acad Sci* 1999;885:183-7.
- Cardones AR, Grichnik JM. alpha-Melanocyte-stimulating hormone-induced eruptive nevi. *Arch Dermatol* 2009;145(4):441-4.
- Carniglia L, Durand D, Caruso C, Lasaga M. Effect of NDP-alpha-MSH on PPAR-gamma and -beta expression and anti-inflammatory cytokine release in rat astrocytes and microglia. *PLoS One* 2013;8(2):e57313.
- CMDH - Cellule Multidisciplinaire d'Hormones – rapport annuel 2011. Internet : http://www.google.fr/url?url=http://www.polfed-fedpol.be/pub/rapport_activites/pdf/cmdh2011.pdf
- CMDH – Cellule Multidisciplinaire d'Hormones – rapport annuel 2012. Internet : <http://www.google.fr/url?url=http://www.favv.be/publicationsthematiques/ documents/2014-06-20 Rapport annuel cmdh2012.pdf>
- Cousen P, Colver G, Helbling I. Eruptive melanocytic naevi following melanotan injection. *Br J Dermatol* 2009;161(3):707-8.
- CSS – Conseil Supérieur de la Santé. Avis en matière de bancs solaires et rayonnement UV. Bruxelles: CSS; 2000. Avis n° 5783.

CSS – Conseil Supérieur de la Santé. Recommandations relatives à la maîtrise des infections lors de la pose de maquillage semi-permanent et permanent, de tatouages et de piercings. Bruxelles: CSS; 2012. Avis n° 8719.

CSS – Conseil Supérieur de la Santé. Aspects psychologiques en cosmétologie. Bruxelles: CSS ; 2014. Avis n° 8892.

CSS – Conseil Supérieur de la Santé. Bancs solaires et exposition au soleil et aux UV. Bruxelles: CSS ; 2015. Avis n° 9216 en préparation.

Cyr NE, Steger JS, Toorie AM, Yang JZ, Stuart R, Nillni EA. Central Sirt1 regulates body weight and energy expenditure along with the POMC-derived peptide alpha-MSH and the processing enzyme CPE production in diet-induced obese male rats. *Endocrinology* 2014;155(7):2423-35.

Dekker AJ. Effect of alpha-melanocyte-stimulating hormone on peripheral nerve regeneration in the rat: histological aspects and comparison with the effect of gangliosides. *Exp Neurol* 1988;99(2):490-7.

De Luca M, Siegrist W, Bondanza S, Mathor M, Cancedda R, Eberle AN. Alpha melanocyte stimulating hormone (alpha MSH) stimulates normal human melanocyte growth by binding to high-affinity receptors. *J Cell Sci* 1993;105 (Pt 4):1079-84.

Edwards PM, Kuiters RR, Boer GJ, Gispen WH. Recovery from peripheral nerve transection is accelerated by local application of alpha-MSH by means of microporous Accurel polypropylene tubes. *J Neurol Sci* 1986;74(2-3):171-6.

Eerola K, Rinne P, Penttinen AM, Vahatalo L, Savontaus M, Savontaus E. alpha-MSH overexpression in the nucleus tractus solitarius decreases fat mass and elevates heart rate. *J Endocrinol* 2014;222(1):123-36.

Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003;348(12):1085-95.

Ferrandiz-Pulido C, Fernandez-Figueras MT, Quer A, Ferrandiz C. An eruptive pigmented lesion after melanotan injection. *Clin Exp Dermatol* 2011;36(7):801-2.

Gillen MM, Markey CN. The role of body image and depression in tanning behaviors and attitudes. *Behav Med* 2012;38(3):74-82.

Giuliani D, Galantucci M, Neri L, Canalini F, Calevro A, Bitto A, et al. Melanocortins protect against brain damage and counteract cognitive decline in a transgenic mouse model of moderate Alzheimers disease. *Eur J Pharmacol* 2014;740:144-50.

Goding CR. Fishful thinking: the rise and fall of MITF in melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2014;27(1):7-8.

Granell S, Serra-Juhe C, Martos-Moreno GA, Diaz F, Perez-Jurado LA, Baldini G, et al. A novel melanocortin-4 receptor mutation MC4R-P272L associated with severe obesity has increased propensity to be ubiquitinated in the ER in the face of correct folding. *PLoS One* 2012;7(12):e50894.

Greenfield JR, Miller JW, Keogh JM, Henning E, Satterwhite JH, Cameron GS, et al. Modulation of blood pressure by central melanocortinerigic pathways. *N Engl J Med* 2009;360(1):44-52.

Hadley ME. Discovery that a melanocortin regulates sexual functions in male and female humans. *Peptides* 2005;26(10):1687-9.

Hadley ME, Dorr RT. Melanocortin peptide therapeutics: historical milestones, clinical studies and commercialization. *Peptides*. 2006;27(4):921-30.

Haycock JW, Wagner M, Morandini R, Ghanem G, Rennie IG, Mac Neil S. Alpha-melanocyte-stimulating hormone inhibits NF-kappaB activation in human melanocytes and melanoma cells. *J Invest Dermatol* 1999;113(4):560-6.

Haycock JW, Rowe SJ, Cartledge S, Wyatt A, Ghanem G, Morandini R, et al. Alpha-melanocyte-stimulating hormone reduces impact of proinflammatory cytokine and peroxide-generated oxidative stress on keratinocyte and melanoma cell lines. *J Biol Chem* 2000;275(21):15629-36.

Hjuler KF, Lorentzen HF. Melanoma associated with the use of melanotan-II. *Dermatology*. 2014;228(1):34-6.

Hedley SJ, Gawkrödger DJ, Weetman AP, Morandini R, Boeynaems JM, Ghanem G, et al. alpha-Melanocyte stimulating hormone inhibits tumour necrosis factor-alpha stimulated intercellular adhesion molecule-1 expression in normal cutaneous human melanocytes and in melanoma cell lines. *Br J Dermatol* 1998;138(3):536-43.

Hueso-Gabriel L, Mahiques Santos L, Terradez Mas L, Santonja Lopez N. [Eruptive dysplastic nevi following melanotan use]. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103(4):329-31.

Humphreys MH, Ni XP, Pearce D. Cardiovascular effects of melanocortins. *Eur J Pharmacol* 2011;660(1):43-52.

Joosten EA, Verhaagh S, Martin D, Robe P, Franzen R, Hooiveld M, et al. Alpha-MSH stimulates neurite outgrowth of neonatal rat corticospinal neurons in vitro. *Brain Res* 1996;736(1-2):91-8.

Joosten EA, Majewska B, Houweling DA, Bar PR, Gispen WH. Alpha-melanocyte stimulating hormone promotes regrowth of injured axons in the adult rat spinal cord. *J Neurotrauma* 1999;16(6):543-53.

Lasaga M, Debeljuk L, Durand D, Scimonelli TN, Caruso C. Role of alpha-melanocyte stimulating hormone and melanocortin 4 receptor in brain inflammation. *Peptides* 2008;29(10):1825-35.

Lerner AB, McGuire JS. Melanocyte-Stimulating Hormone and Adrenocorticotrophic Hormone. Their Relation to Pigmentation. *N Engl J Med* 1964;270:539-46.

Loir B, Bouchard B, Morandini R, Del Marmol V, Deraemaecker R, Garcia-Borron JC, et al. Immunoreactive alpha-melanotropin as an autocrine effector in human melanoma cells. *Eur J Biochem* 1997;244(3):923-30.

Lu D, Chen W, Cone R. Regulation of melanogenesis by the MSH receptor. In: *The pigmentary system. Physiology and pathophysiology* Nordlund, J., Boissy, R., Hearing, V., King, R. and Ortonne, J. P; editors. Oxford University Press, New York, 1998, Chapter 15, p 183-97.

Morandini R, Boeynaems JM, Hedley SJ, MacNeil S, Ghanem G. Modulation of ICAM-1 expression by alpha-MSH in human melanoma cells and melanocytes. *J Cell Physiol* 1998;175(3):276-82.

Moustafa M, Szabo M, Ghanem GE, Morandini R, Kemp EH, MacNeil S, et al. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha stimulated NFkappaB/p65 in human keratinocytes by alpha-melanocyte stimulating hormone and adrenocorticotrophic hormone peptides. *J Invest Dermatol* 2002;119(6):1244-53.

NIH - National Institutes of Health. Bremelanotide in Premenopausal Women With Female Sexual Arousal Disorder and/or Hypoactive Sexual Desire Disorder. ClinicalTrials.gov 2014. Online available on: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01382719> .

Nelson ME, Bryant SM, Aks SE. Melanotan II injection resulting in systemic toxicity and rhabdomyolysis. Clin Toxicol (Phila). 2012;50(10):1169-73.

Nolan BV, Feldman SR. Ultraviolet tanning addiction. Dermatol Clin 2009;27(2):109-12.

Nolan BV, Taylor SL, Liguori A, Feldman SR. Tanning as an addictive behavior: a literature review. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2009; 25(1):12-9.

Ong S, Bowling J, Australas J. Melanotan-associated melanoma in situ. Dermatol. 2012; 53(4):301-2.

Paurobally D, Jason F, Dezfoulian B, Nikkels AF. Melanotan-associated melanoma. Br J Dermatol. 2011;164(6):1403-5. Erratum in: Br J Dermatol. 2011;165(3):706. Br J Dermatol. 2011;165(5):1156.

Paurobally D, El Hayderi L, Richert B, Andre J, Nikkels AF. Melanotan-associated transverse melanonychia. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013;27(1):128-9.

Petit A, Lejoyeux M, Reynaud M, Karila L. Excessive indoor tanning as a behavioral addiction: a literature review. Curr Pharm Des. 2014;20(25):4070-5.

Procino A. Overexpression of Prox-1 gene in omental adipose tissue and adipocytes compared with subcutaneous adipose tissue and adipocytes in healthy patients. Cell Biol Int 2014;38(7):888-91.

Reed DD. Ultra-violet indoor tanning addiction: a reinforcer pathology interpretation. Addict Behav. 2015;41:247-51.

Reid C, Fitzgerald T, Fabre A, Kirby B. Atypical melanocytic naevi following melanotan injection. Ir Med J 2013;106(5):148-9.

Rodrigues AR, Almeida H, Gouveia AM. Alpha-MSH signalling via melanocortin 5 receptor promotes lipolysis and impairs re-esterification in adipocytes. Biochim Biophys Acta 2013;1831(7):1267-75.

Royalty JE, Konradsen G, Eskerod O, Wulff BS, Hansen BS. Investigation of safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single and multiple doses of a long-acting alpha-MSH analog in healthy overweight and obese subjects. J Clin Pharmacol 2014;54(4):394-404.

Schaible EV, Steinstrasser A, Jahn-Eimermacher A, Luh C, Sebastiani A, Kornes F, et al. Single administration of tripeptide alpha-MSH(11-13) attenuates brain damage by reduced inflammation and apoptosis after experimental traumatic brain injury in mice. PLoS One 2013;8(8):e71056.

Schmidt-Borko KM. Tanorexia - a new lifestyle disease. Dtsch Med Wochenschr. 2011;136(20):16.

Schulze F, Erdmann H, Hardkop LH, Anemuller W, Rose C, Zillikens D, et al. Eruptive naevi and darkening of pre-existing naevi 24 h after a single mono-dose injection of melanotan II. Eur J Dermatol 2014;24(1):107-9.

Siegrist W, Solca F, Stutz S, Giuffre L, Carrel S, Girard J, et al. Characterization of receptors for alpha-melanocyte-stimulating hormone on human melanoma cells. *Cancer Res* 1989;49(22):6352-8.

Sivyer GW. Changes of melanocytic lesions induced by Melanotan injections and sun bed use in a teenage patient with FAMMM syndrome. *Dermatol Pract Concept* 2012;2(3):203a10.

Spaccapelo L, Galantucci M, Neri L, Contri M, Pizzala R, D'Amico R, et al. Up-regulation of the canonical Wnt-3A and Sonic hedgehog signaling underlies melanocortin-induced neurogenesis after cerebral ischemia. *Eur J Pharmacol* 2013;707(1-3):78-86.

Vaisse C, Clement K, Guy-Grand B, Froguel P. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nat Genet* 1998;20(2):113-4.

Van der Neut R, Bar PR, Sodaar P, Gispen WH. Trophic influences of alpha-MSH and ACTH4-10 on neuronal outgrowth in vitro. *Peptides* 1988;9(5):1015-20.

Vadoud Seyedi J, Lienard D, Lespagnard L, Ghanem G, Van Wijck R, Lejeune F. Local administration of alpha-MSH exerts a trophic effect on the 200-kDa neurofilament in sciatic rat nerve. *Ann N Y Acad Sci* 1993;680:655-9.

Wellhoner P, Horster R, Jacobs F, Sayk F, Lehnert H, Dodt C. Intranasal application of the melanocortin 4 receptor agonist MSH/ACTH(4-10) in humans causes lipolysis in white adipose tissue. *Int J Obes (Lond)* 2012;36(5):703-8.

Wessells H, Levine N, Hadley ME, Dorr R, Hruby V. Melanocortin receptor agonists, penile erection, and sexual motivation: human studies with Melanotan II. *Int J Impot Res* 2000;12 Suppl 4:S74-9.

Wessells H, Blevins JE, Vanderah TW. Melanocortinergic control of penile erection. *Peptides* 2005;26:1972-7.

Yasumoto K, Yokoyama K, Shibata K, Tomita Y, Shibahara S. Microphthalmia-associated transcription factor as a regulator for melanocyte-specific transcription of the human tyrosinase gene. *Mol Cell Biol* 1994;14(12):8058-70.

Zhang Y, Collazo R, Gao Y, Li G, Scarpace PJ. Intermittent MTII application evokes repeated anorexia and robust fat and weight loss. *Peptides* 2010;31(4):639-43.

5. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Tous les experts ont participé **à titre personnel** au groupe de travail. Les noms des experts nommés du CSS par AR ainsi que les membres du Bureau et du Collège, et les déclarations générales d'intérêts de ces derniers sont disponibles sur notre site web www.hgr-css.be (page : [composition et fonctionnement](#) - page : [Conflits d'intérêts](#)).

Les experts suivants ont participé à l'élaboration de l'avis :

DEL MARMOL Véronique	Médecine, dermatologie	ULB – Hôpital Erasme
VANHOOTEGHEM Olivier	Médecine, dermatologie	Saint – Elizabeth – Namur
GHANEM Ghanem	Recherche mélanome	ULB – Institut J. Bordet
DRIESENS Natacha	Médecine, endocrinologie	ULB – Hôpital Erasme
LEEMANS Charlotte	Sexologie	UCL

L'administration était représentée par :

HENRY Viviane	Pharmacie	AFMPS
---------------	-----------	-------

Les personnes suivantes ont été entendues :

BOECKX John	Président	BESKO - Beroepsvereniging voor Bio-esthetiek en Kosmetologie
GYS Francine	Présidente honoraire	BESKO - Beroepsvereniging voor Bio-esthetiek en Kosmetologie
SALEMBIER Nadine	Présidente	UNEB - Union Nationale des Esthéticiennes de Belgique

Le groupe de travail a été présidé par Olivier VANHOOTEGHEM et le secrétariat scientifique a été assuré par Anne-Madeleine PIRONNET.

Les experts du groupe permanent cosmétologie et appareils cosmétiques y compris la chirurgie esthétique ont approuvé l'avis :

BEELE Hilde	Dermatologie	UGent
BORIES Yvon	Art infirmier, hygiène hospitalière	AZ Nikolaas, Sint Niklaas
DE MEY Albert	Chirurgie plastique	ULB
VANHOOTEGHEM Olivier	Médecine, dermatologie	Saint-Elizabeth – Namur

L'administration était représentée par :

PASTEELS Karine	Expert technique	SPF SPSCAE DG2 – service des inspections
MEUNIER Joëlle	Expert cosmétiques	SPF DG4 - Service Public Fédéral Santé Publique Sécurité de la Chaîne Alimentaire et Environnement

Le groupe de travail a été présidé par Hilde BEELE et le secrétariat scientifique a été assuré par Anne-Madeleine PIRONNET.

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un organe d'avis fédéral dont le secrétariat est assuré par le Service Fédéral Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la Santé publique et de l'Environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS s'efforce d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques, acteurs de terrain, etc.), parmi lesquels 300 sont nommés par arrêté royal au titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et une Commission de Déontologie) et la validation finale des avis par le Collège (organe décisionnel du CSS, constitué de 40 membres issus du pool des experts nommés). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Après validation par le Collège, les avis sont transmis au requérant et au ministre de la Santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.css-hgr.be). Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles concernés (professionnels du secteur des soins de santé, universités, monde politique, associations de consommateurs, etc.).

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : info.hgr-css@health.belgium.be.