

■ Le dossier – Que devient la prise en charge du mélanome ?

Éditorial

Immunothérapie et thérapie ciblée étendent leur spectre d'action du mélanome métastatique au mélanome primitif



B. DRÉNO

Service de Dermatologie, CHU de NANTES.

Un sujet de discussion et de réflexion, pour nous dermato-oncologues, est de savoir prendre la bonne décision entre immunothérapie avec un seul anticorps anti-PD-1 ou immunothérapie combinée, avec notamment l'ipilimumab chez un patient porteur d'un mélanome au stade métastatique. La réponse à cette question ne peut pas être complètement trouvée dans les livres ou à travers des recommandations, car elle fait appel à l'expertise professionnelle du médecin. En effet, elle implique l'évaluation la plus exacte possible du rapport bénéfice-risque pour le patient, rapport qui est différent pour chaque patient en fonction de son contexte global.

Aujourd'hui, on sait que le traitement combiné par immunothérapie donne plus de rémission complète mais surtout de plus longue durée avec un arrêt plus fréquent. Alors pourquoi hésiter ? Parce que l'immunothérapie, et en particulier l'immunothérapie combinée, est associée à des effets secondaires sévères de fréquence élevée, mais surtout à un risque de persistance de ces effets secondaires, notamment endocriniens, à l'arrêt du traitement. On commence aujourd'hui, grâce à l'immunothérapie, à parler de guérison du mélanome métastatique mais au prix souvent d'une diminution de la qualité de vie. Cette situation, certes, ne se posait pas il y a 10 ans. L'identification de marqueur prédictif de la réponse au traitement sera, dans ce contexte, d'un apport certain. Un autre espoir, peut-être, avec la nouvelle association anti PD-1 et anti-LAG qui semble montrer une efficacité supérieure à l'anti-PD-1 seul, avec des effets secondaires moindre : à suivre...

On ne peut quitter le champ du traitement du mélanome métastatique sans parler de la thérapie ciblée essentiellement de type combiné avec anti-BRAF et anti-MEK. Une tendance qui semble se confirmer avec les dernières études et celle de la prescription en 1^{re} ligne de l'immunothérapie avant la thérapie ciblée, chez les patients BRAF+.

Alors quel est l'avenir, dans ce contexte, de la thérapie ciblée ? Les études l'associant à l'immunothérapie ou l'utilisant de manière séquentielle, ne connaissent pas de

■ Le dossier – Que devient la prise en charge du mélanome ?

véritables succès et sont associées à des effets secondaires plus sévères. Néanmoins, la thérapie ciblée peut connaître un 2^e souffle avec la généralisation du séquençage de type NGN qui devrait permettre de mieux cibler les mélanomes qui peuvent bénéficier de la thérapie ciblée, grâce à une connaissance plus approfondie de leur profil mutationnel. La thérapie ciblée n'est donc pas encore enterrée !

Avec ces nouveaux traitements, le mélanome métastatique a pris une place de vedette, amenant à délaisser quelque peu le mélanome primitif. Mais cela serait une erreur de l'oublier, car son incidence continue d'augmenter et ce malgré les campagnes de prévention et de dépistage qui sont toujours réalisées. Les cabines UV continuent d'avoir auprès du grand public, et notamment des jeunes, toujours autant de succès malgré les données récentes qui montrent que ces cabines augmentent le risque de mélanome. La bonne nouvelle cependant, est que la mortalité semble se stabiliser dans plusieurs pays du monde, dont la France.

Cela serait aussi une erreur car la prise en charge thérapeutique du mélanome primitif s'est modifiée ces dernières années, pour le grand bénéfice de nos patients. Tout d'abord, sur un plan chirurgical : exit les exérèses à 3 cm ou plus ! 2 cm apportent le même résultat sur la fréquence des rechutes et la survie globale. Donc plus besoin de mutiler nos patients inutilement !

Une autre bonne nouvelle dans la prise en charge du mélanome primitif est l'arrivée des traitements adjuvants pour les formes à haut risque de rechute que sont les stades IIB et IIC.

Ainsi, deux études avec l'immunothérapie par anti-PD-1 sont en cours. Pour l'une d'entre elle, le recul du suivi est > à 2 ans et montre que le traitement adjuvant diminue le risque de récurrence de 36 % par rapport à la population contrôle, ce qui est une bonne nouvelle, mais doit être confirmé, bien sûr, par un bénéfice sur la survie globale.

La thérapie ciblée n'est pas en reste, puisqu'une étude avec la combinaison anti BRAF et anti MEK en adjuvant est en cours chez les patients BRAF mutés, bien sûr.

Nos collègues américains, toujours en avance, ont récemment donné une autorisation de mise sur le marché d'un anti PD-1, dans l'indication du mélanome primitif de stade IIB, IIC. Espérons que l'Europe et la France suivront rapidement !

Cette arrivée du traitement adjuvant dans le mélanome signe aussi une disparition probable dans les toutes prochaines années du ganglion sentinelle, dont le seul intérêt sera limité à une valeur pronostique.

Et puis rêvons un peu en ces temps difficiles... L'arrivée des traitements adjuvants dans le mélanome primitif ouvre, peut-être, la porte à la disparition progressive des mélanomes métastatiques.