

## I Mises au point interactives – Cancérologie cutanée



**C. ROBERT**  
Service Dermatologie,  
Hôpital Gustave-Roussy  
et Université Paris-  
Saclay, VILLEJUIF.

### Actualités sur la prise en charge du mélanome

**L**a prise en charge du mélanome s'est considérablement modifiée depuis ces 12 dernières années.

L'un des progrès majeurs découle de la découverte d'une mutation somatique du gène codant pour la sérine-thréonine kinase BRAF dans environ 50 % des mélanomes. Cette mutation active de façon constitutive la voie des MAP-kinases. Elle a été à l'origine du développement des thérapies ciblées dirigées contre cette enzyme BRAF mutée, puis dans un deuxième temps de l'augmentation de la puissance de ce traitement ciblé en combinant les anti BRAF avec des anti-MEK. À ce jour, la combinaison anti-BRAF + anti-MEK nous permet d'obtenir 70 % de réponses objectives chez les patients atteints de mélanome métastatique. En revanche, ces traitements, bien que très efficaces en termes de réponse clinique, ont une durée d'efficacité limitée dans le temps. La survie sans progression est d'environ 15-18 mois, et les résistances sont difficiles à combattre lorsqu'elles surviennent.

La deuxième stratégie gagnante qui a ensuite révolutionné le monde oncologique au-delà du mélanome repose sur l'utilisation d'anticorps bloquant les points de contrôle immunitaires PD1 et/ou CTLA-4 ou LAG-3, dits *Immune-checkpoint inhibitors* (ICI).

Les ICI sont les traitements qui permettent d'obtenir les survies les plus lon-

gues avec 50 % de patients en vie 6 ans et demi après le début du traitement.

Par ailleurs, il est parfois possible d'interrompre le traitement chez les patients qui ont une bonne réponse. En revanche, la combinaison des ICI ipilimumab + nivolumab, qui est la plus efficace, est un régime toxique qui active de façon non spécifique le système immunitaire. Il est impératif que les médecins prescripteurs et les patients qui reçoivent ces traitements, soient extrêmement bien informés du risque de survenue d'effets secondaires auto-immuns potentiellement graves et que la prise en charge de ces effets secondaires soit précoce et appropriée.

La question de la séquence des traitements chez les patients atteints de mélanome métastatique est importante. On sait depuis quelques années que, même chez les patients porteurs d'une mutation de BRAF, il est préférable de débiter le traitement par une immunothérapie plutôt que par un traitement anti-BRAF + anti-MEK. Effectivement, un essai clinique randomisé, a démontré un bénéfice indiscutable de la séquence immunothérapie, puis, en cas de progression, thérapie ciblée par rapport à la séquence inverse. La seule situation où l'on débute un traitement par thérapie ciblée chez les patients métastatiques s'applique aux patients ayant une maladie très avancée et menaçant rapidement le pronostic vital. Effectivement, les thérapies ciblées ont un effet plus rapide et seront donc préférées dans ces situations critiques.

Les traitements développés dans les stades métastatiques ont également été développés en prévention de l'apparition de métastases chez les patients atteints de stade III opérés. Dans ces

situations, un traitement de 1 an par anti-PD1 seul ou anti-BRAF dabrafenib D + anti-MEK trametinib ont tous deux démontré une efficacité en termes de diminution significative de la récurrence.

Les mélanomes de stades IIB et IIC, c'est-à-dire les mélanomes > 2 mm avec ulcération ou > 4 mm, sont également assortis d'un risque de récurrence important et peuvent aussi bénéficier d'un traitement adjuvant après la résection par immunothérapie anti-PD1 pendant 1 an.

Les traitements systémiques par immunothérapie vont également très prochainement s'administrer de façon encore plus précoce, en contexte néoadjuvant chez des patients atteints d'un mélanome de stade III, avec des lésions macroscopiques opérables. De nombreux essais ont démontré que l'immunothérapie prescrite avant la chirurgie : entre une et trois injections d'anticorps anti-PD-1, ou encore la combinaison avec l'anti-CTLA-4, permettaient d'obtenir des taux de réponse pathologique significatifs. Cela signifie que, dans la pièce opératoire, on ne retrouve plus ou très peu de cellules tumorales viables dans un nombre important de cas (plus de 50 % des cas). Un essai randomisé de phase II a récemment été publié dans le *New England Journal of Medicine*, démontrant que cette approche néoadjuvante était préférable au traitement adjuvant chez les patients avec mélanome de stade III macroscopique. Dans le bras néoadjuvant, les patients recevaient trois injections de pembrolizumab (anti-PD-1) avant la chirurgie, puis ils poursuivaient le traitement après la chirurgie en adjuvant. Dans l'autre bras de traitement, les patients ne recevaient le traitement qu'après la chirurgie, c'est-à-dire dans le cadre du traitement standard adjuvant.

Dans les deux cas, les patients recevaient le même nombre d'injections d'anti-PD-1 sur une durée totale de 1 an. Cet essai a démontré un net bénéfice de la prise en charge néoadjuvante avec des récurrences significativement moins fréquentes. Un essai de phase III est en cours, et il est très probable que cette stratégie néoadjuvante sera bientôt le nouveau standard de traitement.

Il existe par ailleurs de nombreuses perspectives prometteuses. L'une repose sur l'administration de lymphocytes extraits des métastases, amplifiés *ex-vivo* et réinjectés aux patients. Nous disposons maintenant d'un essai randomisé qui a montré la supériorité de cette

approche par rapport au traitement par ipilimumab dans le cas de mélanomes métastatiques. Il existe également des vaccins thérapeutiques qui peuvent être développés de façon personnalisée. Ils peuvent donc être spécifiquement adaptés à la tumeur d'un patient exprimant certains néo-antigènes tumoraux. Un vaccin ARN de Moderna, reposant sur l'administration d'ARNs vaccinaux codant pour des néo-épitopes, spécifique de chaque patient en association avec un anti-PD1, a donné des résultats extrêmement prometteurs vs l'anti-PD1 seul en contexte adjuvant. Un essai de phase III est en cours pour confirmer ces données. Enfin, d'autres stratégies sont en cours de développement, notam-

ment des agents bispécifiques capables de recruter des lymphocytes sur les sites tumoraux et qui sont actuellement évalués chez les patients ne répondant pas aux traitements standards.

Au total, le paysage thérapeutique du mélanome se modifie et s'améliore de façon continue depuis ces dernières années pour le bénéfice des patients et le bonheur des dermato-oncologues.

---

L'auteure a déclaré les liens d'intérêts suivants : Consultant pour Roche, Sanofi, Pierre-Fabre, MSD, Novartis, Merck, Pfizer, Astra-Zeneca, Sun pharma. Co-fondatrice de Ribonexus.