

Mélanome cutané : thérapies ciblées per os et immunothérapies spécifiques IV

Editorial

Monica Dinulescu

Praticien hospitalier oncodermatologue
Service de dermatologie
CHU Rennes

Vers une stratégie thérapeutique personnalisée : des progrès sont encore nécessaires

Le mélanome cutané représente un problème majeur de santé publique. Son incidence est en constante augmentation ; elle double environ tous les 10 ans dans les pays qui la mesurent.

Le rôle de l'exposition solaire dans cette pathologie a été établi sur des arguments multiples issus d'études épidémiologiques descriptives et de nombreuses études cas-témoins. Le risque lié à l'utilisation des sources artificielles d'ultra-violet (UV) est aujourd'hui confirmé. La prédisposition familiale et les facteurs génétiques sont aussi très importants.

Au stade de la tumeur primitive, l'exérèse chirurgicale est le geste thérapeutique essentiel.

Au stade de métastases à distance, des traitements systémiques sont proposés.

Avant 2011, les chimiothérapies en monothérapie étaient prescrites en première intention. Avec un taux de réponse à 10-15%, ces traitements sont réservés aujourd'hui en dernière intention, après échec des traitements par immunothérapie ou thérapie ciblée.

Immunothérapie IV ou thérapie ciblée per os

Ces dernières années, la compréhension des mécanismes moléculaires et immunologiques impliqués dans le développement du mélanome a conduit à l'avènement de deux traitements : l'immunothérapie et la thérapie ciblée.

Les traitements actuellement disponibles au stade métastatique sont, d'une part, l'immunothérapie intraveineuse avec les anti-PD1 (nivolumab et pembrolizumab) et un anti-CTLA-4 (ipilimumab) et d'autre part, la thérapie ciblée per os avec les associations d'inhibiteurs de BRAF et de MEK (dabrafénib + tramétinib, vémurafénib + cobimétinib et plus récemment encorafénib et binimétinib). Les inhibiteurs de check-points immunitaires et les inhibiteurs de BRAF et MEK ont révolutionné le traitement du mélanome métastatique. Ces nouvelles armes thérapeutiques ont considérablement amélioré le pronostic des malades métastatiques avec, dans certains cas, des possibilités de rémission complète.

Les données d'efficacité au stade métastatique ont conduit à l'utilisation de ces médicaments en situation adjuvante avec des résultats spectaculaires, puis très récemment en situation néoadjuvante où un signal d'efficacité encourageant est observé.

La technique du ganglion sentinelle et l'arrivée de la nouvelle classification AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) 8^{ème} édition en 2017, ont permis de mieux définir les malades à haut risque pouvant bénéficier d'un traitement adjuvant.

Gérer les effets indésirables

Ces traitements ont en revanche des effets indésirables cutanés, digestifs, endocriniens, augmentant avec les traitements combinés. Le nouveau défi est donc maintenant de gérer efficacement ces effets indésirables, voire de les prévenir pour permettre au malade d'associer à une régression de sa maladie, une qualité de vie protégée. Alors la révolution thérapeutique qui touche le mélanome sera gagnée ; resteront les enjeux économiques.

Le choix de la meilleure option thérapeutique, au moment le plus propice au cours de la prise en charge du malade, reste un défi majeur ainsi que l'identification de facteurs pronostiques et prédictifs de réponse au traitement.

Des progrès sont encore nécessaires. De nombreuses études sont en cours pour développer de nouvelles substances actives en monothérapie, ou en association aux traitements existants ainsi que pour définir des facteurs pronostiques et prédictifs de réponse aux traitements dans le but de développer une stratégie thérapeutique personnalisée pour chaque malade.

Les auteurs, avec le comité de rédaction de la revue Dossier du CNHIM, vous proposent un article exhaustif sur le mélanome cutané et surtout sur les avancées thérapeutiques récentes, tout cela appuyé sur une très riche recherche bibliographique.